Untersuchungen über
I. das 5,7-Dimethyl- und 5,7-Dibromindazol
II. die Isomerieverhältnisse beim Tetrahydroindazol und dessen 5-Methylderivat

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen
Philosophischen Fakultät der Philipps-Universität
zu Marburg

vorgelegt von

Albert Ernecke
aus Kassel

Marburg-Lahn 1927
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Berichterstatter: Geh. Regierungsrat Professor Dr. K. v. Auwers.

Als Dissertation angenommen am: 7. Juni 1927

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juni 1927

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

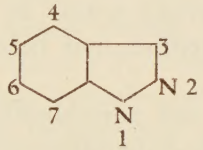
Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554424_0187

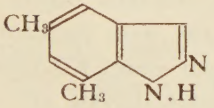
Theoretischer Teil.

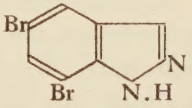
In einer Reihe von Arbeiten haben v. Auwers und seine Schüler[1]) versucht, die Einwirkung von Substituenten im Molekül des Indazols auf den Verlauf der Alkylierung und Acylierung dieser Verbindungen festzustellen. Es leuchtet ein, daß den stärksten Einfluß auf die Entstehung und Beständigkeit der N-Acyl- und N-Alkylderivate diejenigen am Kohlenstoff haftenden Substituenten haben werden, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft der beiden Stickstoffatome befinden, d. h. diejenigen in 3- und 7-Stellung,



während eine Substitution an allen übrigen Stellen des Moleküls keinen so einschneidenden Einfluß ausüben wird.

Der Zweck vorliegender Arbeit war, die noch unbekannten Alkyl- und Acylderivate des 5,7-Dimethyl[2]) und 5,7-Dibrom-indazols [1])





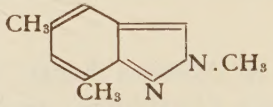
einer genaueren Untersuchung zu unterziehen, um sie in ihrem Verhalten mit anderen in 3- und 7-Stellung substituierten Derivaten zu vergleichen.

1) a) v. Auwers und Lange, B. 55, 1139 (1922). b) v. Auwers und Allardt A. 438, 1 (1924). c) v. Auwers und Lohr, J. pr. Ch. 108, 315 (1924). d) v. Auwers und Frese, A. 450, 295 (1926).

2) A. 305, 310 (1899).

Zunächst stellte man das 5,7-Dimethylindazol[1]) nach der Vorschrift von Bamberger dar und fand die Angaben dieses Forschers vollkommen bestätigt. Die Methylierung des Indazolderivates wurde auf verschiedene Weisen durchgeführt, wobei die Isomeren in unterschiedlichen Mengenverhältnissen entstanden.

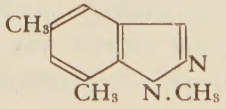
Um ein 2-Methylderivat zu erhalten,



erhitzte man 1 Mol Dimethylindazol mit überschüssigem Jodmethyl in der Bombe auf 100°. Die Aufarbeitung lieferte ein Pikrat, das nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol bei 160—161° schmolz. Dieses Derivat dürfte auf Grund seiner Entstehung und der schwereren Löslichkeit seines Pikrats das 2-Isomere sein, trotzdem es entgegen bisherigen Erfahrungen um 1° niedriger schmilzt, als das später zu beschreibende 1-Isomere[2]).

Eine zweite Alkylierung wurde in Gegenwart von Natriummethylatlösung durchgeführt und lieferte ein Gemisch der beiden Isomeren.

Dagegen entstand fast ausschließlich das isomere 1-Derivat bei der Behandlung der Silbersalzes des Indazols mit Jodmethyl in ätherischer Lösung.



Ein letzter Weg zu den Methylderivaten führte über den 1-Carbonsäuremethylester, den man aus dem Indazol und Chlorkohlensäuremethylester durch Kochen unter Rückfluß darstellte. Die CO_2-Abspaltung aus diesem Ester lieferte ein Gemisch der beiden Isomeren.

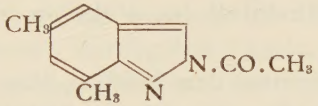
Von weiteren Alkylierungen wurde, da ein ähnlicher Reaktionsverlauf zu erwarten war, abgesehen und die Acylierung des Dimethyl-indazols untersucht.

1) Bamberger, A. 305, 310 (1899).

2) Ähnliche Schmelzpunktsausnahmen siehe bei den Alkylderivaten des 5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-indazols.

Schon Bamberger[1]) hatte ein Acetylderivat des 5,7-Dimethylindazols dargestellt durch kurzes Aufkochen von freiem Indazol mit Essigsäureanhydrid. Der Schmelzpunkt lag bei 116° bis 117°. Dieser Versuch wurde von mir wiederholt und Bambergers Angabe bestätigt.

Das gleiche Produkt wurde sowohl in Pyridin erhalten, als auch nach einer Methode von K. v. Auwers und Allardt[2]), indem man das Säurechlorid zu einer eiskalten ätherischen Lösung des Indazols tropfen ließ. Die beiden letztgenannten Methoden liefern in der Regel die labilen 2-Acylverbindungen.



Um für den vorliegenden Fall zu bestätigen, daß der fragliche Körper tatsächlich obiger Formel entsprach, wurde zunächst das Acetat vom Fp. 116—117° mit trockenem Salzsäuregas in ätherischer Lösung behandelt. Die 2-Acyl-indazole werden nämlich unter diesen Verhältnissen verseift, die 1-Derivate dagegen nicht. Da das salzsaure Salz des 5,7-Dimethylindazols entstand, war damit die angenommene Formel sehr wahrscheinlich gemacht.

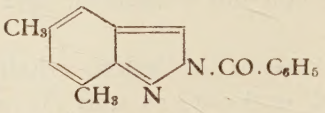
Um nun zum stabilen Isomeren zu gelangen, ließ man das Acetat bei gewöhnlichem Druck 1/4 Stunde lang unter Rückfluß sieden und destillierte es im Anschluß daran über. So erhielt man eine Verbindung vom Schmelzpunkt 72—73°,

in der das gesuchte stabile Acetat vorliegen mußte.

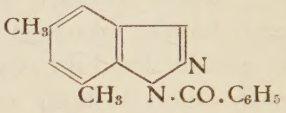
Um die labile Benzoylverbindung des 5,7-Dimethylindazols zu gewinnen, ließ man Benzoylchlorid auf das Indazol in Pyridin einwirken. Es entstand eine Verbindung vom Schmelzpunkt 111—112°, die in ätherischer Lösung durch trockenes Salzsäuregas verseift wurde und somit das labile Benzoylderivat des Indazols darstellte.

1) A. 305, 310 (1899).
2) A. 438, 1 (1924).

Das stabile Derivat gewann man durch kurzes Erhitzen des Indazols mit Benzoylchlorid unter Rückfluß. Der Körper schmolz bei 99—100°.



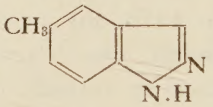
lab. Benzoat



stab. Benzoat

Andererseits gelang es, dieses stabile Produkt zu erhalten, indem man das labile Benzoat vom Schmelzpunkt 111—112° eine Zeitlang unter Rückfluß im Vakuum erhitzte und daraufhin destillierte.

Betrachten wir nun den Einfluß, den die Methylgruppe in 7-Stellung auf die Entstehung und Stabilität der N-Acylderivate ausübt. Bei dem 5-Methylindazol hatte

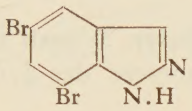


Lohr[1]) gefunden, daß das in 5-Stellung stehende Methyl irgend einen Einfluß auf den Heteroring nicht hat, daß also das 5-Methylindazol in seinem Verhalten völlig dem nicht substituierten Indazol gleicht. Wenn also ein Unterschied im Verhalten des 5,7-Dimethylindazols und 5-Methylindazols besteht, so ist dieser Unterschied lediglich zurückzuführen auf die in 7-Stellung befindliche Methylgruppe. Der Einfluß dieses Methyls äußert sich einmal darin, daß bei fast allen Acylierungsmethoden zunächst das labile Derivat entsteht, auch in solchen Fällen, wo sich beim einfachen Indazol und seinen 5-Methylhomologen der stabile Körper bildet, z. B. beim Erhitzen des Indazols mit Essigsäureanhydrid. Zum zweiten ist die Beständigkeit der labilen Acylverbindungen des 5,7-Dimethylindazols gegenüber denen des einfachen Indazols und seines 5-Methylhomologen bedeutend gesteigert, denn erst durch längeres Erhitzen der labilen Acylkörper ist eine teilweise Umlagerung in ihre stabilen Isomeren zu erzwingen.

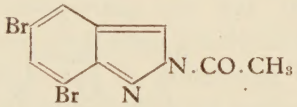
1) J. pr. Ch. 108, 315 (1924).

Es war nun zu untersuchen, welche Einwirkung ein negativer Substituent, etwa ein Halogenatom, in der gleichen Stellung ausübt.

Zu diesem Zweck wurde das 5,7-Dibromindazol herangezo-



gen. Dieses Indazol ist bereis von A. Lohr[1]) dargestellt und wurde nach der von ihm angegebenen Methode gewonnen, wobei seine Erfahrungen bestätigt wurden. Da Lohr die Alkylierung dieses Indazols bereits durchgeführt hatte, wandte ich mich der Acylierung zu. Das Acetylderivat, das zunächst durch Erhitzen des freien Indazols mit Essigsäureanhydrid dargestellt wurde, und dessen Schmelzpunkt bei 156—157° liegt, ist, da es in ätherischer Lösung durch trockenes Salzsäuregas verseift wird, als das labile 2-Derivat anzusprechen.



Dasselbe Produkt wurde erhalten, als man das Silbersalz des Indazols mit Acetylchlorid umsetzte. Die Acetylierung im Pyridin gelang nicht, vielmehr wurde bei jedem Ansatz das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Wie schon die vorangehenden Darstellungsversuche zeigen, ist das labile Acetylderivat sehr leicht verseifbar. Hierauf wurde bei der Umlagerung in das stabile Isomere Rücksicht genommen. Zunächst ließ man das Acetat bei gewöhnlichem Druck etwa 10 Minuten lang sieden. Bei dieser Behandlung trat jedoch völlige Verharzung ein. Bei einem zweiten Umlagerungsversuch verfuhr man etwas vorsichtiger, indem das Acetat etwa 20 Minuten lang unter 130—140 mm Druck zum Sieden erhitzt und anschließend destilliert wurde. Das erstarrte Destillat wurde umkristallisiert und zeigte den Schmelzpunkt des Dibromindazols. Bei diesem Verfahren war also eine Abspaltung der Acetylgruppe

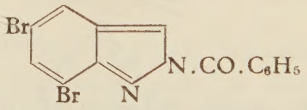
1) v. Auwers und Lohr a. a. O.

eingetreten. Bei einem dritten Versuch ging man noch vorsichtiger zu Werke und erhitzte das Acetat unter 15 mm Druck etwa $^1/_2$ Stunde lang zum Sieden. Aber auch in diesem Falle wurde festgestellt, daß eine Verseifung des Acetylderivats stattgefunden hatte.

Auf den hier angeführten Wegen ist es also nicht möglich gewesen, das stabile 1-Isomere des 5,7-Dibromindazols zu erhalten.

Es war vielleicht zu hoffen, daß beim Benzoat eine größere Beständigkeit vorhanden war als beim Acetat, und so wurde die Benzoylierung des Dibromindazols vorgenommen.

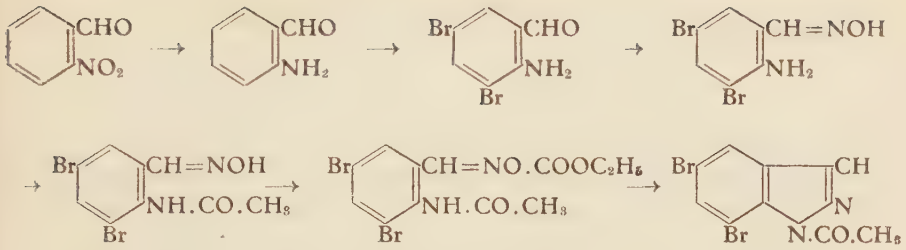
Die Pyridinmethode führte nicht zum Ziel, das Ausgangsmaterial wurde zurückerhalten. Ebenso erfolglos verlief der Versuch, das Benzoat aus beiden Komponenten in der Siedehitze zu gewinnen. Versetzte man dagegen das Silbersalz des Dibromindazols mit Benzoylchlorid in ätherischer Lösung, so erhielt man das labile 2-Derivat vom Schmelzpunkt 137—138°.



Dieses labile Derivat versuchte man in sein stabiles Isomeres umzulagern, und erhitzte es zu diesem Zweck zunächst 5 Minuten lang im Schwefelsäurebad auf 150—160°. Das erhaltene Produkt erwies sich aber nach einmaligem Umkristallisieren seinem Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt nach als identisch mit dem 5,7-Dibromindazol.

Bei einem zweiten Umlagerungsversuch wurde, um eine Verseifung der Benzoylgruppe durch Luftfeuchtigkeit und Schwefelsäuredämpfe zu vermeiden, im gut geschlossenen und abgedichteten Gefäß erhitzt. Aber auch in diesem Falle konnte eine Verseifung des Benzoats nicht verhindert werden.

Es sei jetzt ein Versuch angeführt, der angestellt wurde, um auf eine andere Weise zu einem stabilen Acylkörper des 5,7-Dibromindazols zu gelangen. Aus folgenden Formeln ist theoretisch die Bildung des stabilen Acetats zu ersehen:



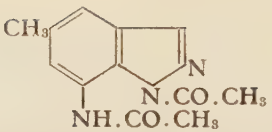
Bis zur Bildung des Oxims des Dibrom-amino-aldehyds verliefen die Reaktionen glatt, statt jedoch bei der Acetylierung ein Monoacetat zu erhalten, wurde stets das Diacetat gewonnen und es gelang auf keine Weise dieses Diacetat partiell zu verseifen, vielmehr wurden bei jedem Versuche beide Acetylgruppen abgespalten. So konnte diese Darstellung des stabilen Acetates nicht zu Ende geführt werden.

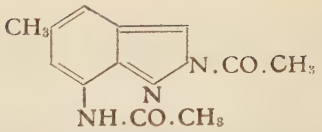
Weder beim Acetat noch beim Benzoat ist es also gelungen, das stabile 1-Derivat zu gewinnen, sei es direkt aus den Komponenten, oder durch Umlagerung aus den labilen 2-Isomeren oder aber nach dem eben erwähnten synthetischen Aufbau. Für diese Tatsache ist lediglich das in 7-Stellung befindliche Brom des 5,7-Dibromindazols verantwortlich zu machen, denn Lange[1]) hat in seiner Arbeit gezeigt, daß ein Brom in 5-Stellung im Indazol keinen merklichen Einfluß auf die Stabilitätsverhältnisse der N-Acyle desselben ausübt.

Nachdem wir im Vorstehenden Einblick gewonnen haben in die Stabilitätsverhältnisse der N-Acylderivate von Indazolen, die in 7-Stellung durch Methyl bezw. Brom substituiert sind, betrachten wir im Folgenden den Einfluß anderer in 7-Stellung stehender negativer bezw. positiver Substituenten auf die Stabilität gleicher Acylderivate. Ebenso sollen auch in 3-Stellung substituierte Indazole in Bezug auf obige Verhältnisse berücksichtigt werden, da auch sie, analog der 7-Stellung, einen Einfluß auf die Beständigkeit der N-Acylverbindungen ausüben können.

Wir beginnen unsere vergleichenden Betrachtungen mit den Acylderivaten des 5-Methyl-7-acylamino-indazols und denen des 5,7-Dimethylindazols, d. h. solchen Acylverbindungen, bei denen

1) B. 55, 1159 (1922)

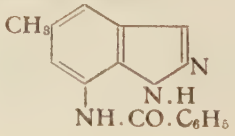




die 7-Stellung durch einen positiven Substituenten besetzt ist. Die Acylderivate des 5-Methyl-7-acetylamino-indazols wurden von Allardt und Frese[1]) nach den gewöhnlichen Methoden hergestellt, d. h. mittels Essigsäureanhydrids, über das Silbersalz und in Pyridin. Nach den beiden letzten Methoden gewinnt man stets das labile 2-Derivat. Aber auch mit Essigsäureanhydrid erhielten sie in diesem Falle das labile Isomere, im Gegensatz zu der Beobachtung beim freien Indazol, bei dem auf diese Weise stets das stabile Derivat gewonnen wird. Diese Feststellung von Allardt und Frese deutet bereits auf eine ziemliche Beständigkeit des labilen Acetats hin. Analog liegen die Verhältnisse, wie oben erwähnt, bei dem 2-Acetat des 5,7-Dimethylindazols. Ein kleiner Unterschied in der Beständigkeit zwischen beiden besteht darin, daß das labile Acetat des 5-Methyl-7-acetylamino-indazols sich bereits bei der Destillation im Vakuum in das stabile 1-Isomere umlagert, während diese Umwandlung beim 5,7-Dimethylindazol erst nach längerem Erhitzen und nur teilweise vor sich geht.

Zur Erklärung dieser Tatsachen bieten sich zwei Möglichkeiten: Zunächst kann man daran denken, daß der 1-Stickstoff durch den in 7-Stellung befindlichen Substituenten sterisch geschützt ist, und damit der 2-Stickstoff zur Substitution bevorzugt wird. Andererseits kann man dem Substituenten in 7-Stellung die Wirkung zuschreiben, daß durch ihn der 2-Stickstoff die Fähigkeit erhält, einen Acylrest fester an sich zu ketten, als bei einem Indazol mit nicht besetzter 7-Stellung; vielleicht kommen auch beide Möglichkeiten nebeneinander in Betracht.

Ähnlich wie bei den eben erwähnten Acetylverbindungen liegen die Verhältnisse bei den Benzoaten des 5,7-Dimethyl- und 5-Methyl-7-benzoylamino-indazols.



1) B. 59, 546 (1926).

Nach der Pyridinmethode wurden in beiden Fällen die labilen 2-Benzoylderivate erhalten. Auch hier sind die labilen Benzoate ziemlich beständig und erst durch Erhitzen unter Rückfluß gelingt es, sie in ihre stabilen Isomeren umzulagern. Genau wie bei den Acetaten ist auch hier die Umwandlung des labilen Benzoats vom 5,7-Dimethylindazol schwerer zu erzwingen und nur teilweise möglich. Als Gründe für die große Beständigkeit der labilen Benzoate wären hier dieselben anzuführen, die wir schon bei den Acetaten kurz zuvor angegeben haben.

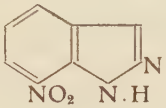
Zum Schluß betrachten wir noch den Fall, daß im Indazol die 3-Stellung einen positiven Substituenten und zwar eine Methylgruppe trägt:

Hier liegen die Stabilitätsverhältnisse der Benzoate folgendermaßen:

Diejenigen Methoden, die beim einfachen Indazol ausnahmslos die labilen Derivate liefern (Pyridinmethode, Säurechlorid in Äther mit ätherischer Indazollösung) führen in diesem Falle sofort zu den stabilen 1-Isomeren, wie noch durch eine einwandfreie Synthese dieses stabilen Derivates durch K. v. Auwers und Frese[1]) nachgewiesen wurde. Auch hier zeigt also ein positiver Substituent ein analoges Verhalten wie ein solcher in 7-Stellung.

Ueber den Einfluß negativer Substituenten wäre etwa Folgendes zu bemerken:

Wie wir gesehen haben, entsteht bei der Acetylierung des 5,7-Dibromindazols nach sämtlichen angewandten Methoden stets das labile 2-Derivat. Analog gewinnt man beim 7-Nitroindazol[2])



1) A. 450, 295 (1926).
2) Demuth, Diss. Marburg 1924.

mittels Essigsäureanhydrids ebenfalls das labile 2-Isomere, das beim Behandeln mit Brom in Eisessig in das stabile Acetat übergeht.

Die Benzoylierung des 7-Nitroindazols wurde durch Kochen des Indazols mit Benzoylchlorid erzwungen und lieferte das vermutliche 1-Isomere. Daß hier nicht das labile Derivat erhalten wurde, ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß unter den angegebenen Versuchsbedingungen dieses Isomere nicht mehr beständig war. Es ist wohl zuerst entstanden, hat sich aber bei der hohen Temperatur und der Dauer der Einwirkung bereits in das stabile Derivat umgelagert. Analog liegen die Stabilitätsverhältnisse der Acylderivate des homologen 5-Methyl-7-nitroindazols.

Ein negativer Substituent in 3-Stellung schließlich bewirkt bei der Acylierung, daß lediglich stabile 1-Derivate entstehen. Bemerkenswert ist bei diesen Acylderivaten, daß sie sehr wenig beständig sind, indem sie durch Säuren leicht verseift werden. In dieser Hinsicht wurden untersucht: 3-Phenylindazol, 3-Bromindazol, 3-Jodindazol, 3,5-Dibromindazol und 3,5-Dichlorindazol. Bei diesen sämtlichen Indazolen wurden übereinstimmende Ergebnisse gefunden.

Die folgenden beiden Tabellen stellen noch einmal zusammen, unter welchen Bedingungen die Umlagerung der labilen Acylderivate in die entsprechenden stabilen Isomeren vor sich geht:

2-Acetat des	Umlagerung
5,7-Dimethylindazol	1/4 Std. lang Sieden unter gewöhnlichem Druck. Teilweise Umlagerung.
5,7-Dibromindazol	wird stets verseift.
7-Nitroindazol	bei Destillation verseift. Umlagerung mit Brom in Eisessig.
5-Methyl-7-nitroindazol	nicht dargestellt.
5-Methyl-7-acetylamino-indazol	Destillation im Vakuum.
3-Brom- 3-Jod- 3-Methyl- 3,5-Dichlor- 3,5-Dibrom- } indazol	nicht beständig, unter den Arbeitsbedingungen sofort in 1-Acetat umgelagert.

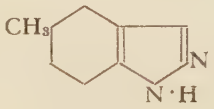
2-Benzoat des	Umlagerung
5,7-Dimethylindazol	1/4 Std. Sieden im Vakuum. Teilweise Umlagerung.
5,7-Dibromindazol	wird stets verseift.
7-Nitroindazol	labiles Benzoat nicht erhalten.
5-Methyl-7-nitro-indazol	Erhitzen unter Feuchtigkeitsausschluß. Kochen in Nitrobenzol.
5-Methyl-7-benzoyl-amino-indazol	Destillation im Vakuum.
3-Brom- 3-Jod- 3-Methyl- 3,5-Dichlor- 3,5-Dibrom- } indazol	nicht dargestellt.

Die letzte Tabelle zeigt im Zusammenhang, welches der beiden Isomeren Acylderivate des 5,7-Dimethyl- bzw. 5,7-Dibromindazols nach den verschiedenen Acylierungsmethoden entsteht:

	5,7-Dimethyl-indazol	5,7-Dibrom-indazol
Eg.-Anhydrid	lab. Acetat	lab. Acetat
freies Acetylchlorid	—	—
Acetylchlorid in Pyridin	lab. Acetat	keine Reaktion
Acetylchlorid in Äther	lab. Acetat	Silbersalz liefert lab. Acetat
freies Benzoylchlorid	stab. Benzoat	keine Reaktion
Benzoylchlorid in Pyridin	lab. Benzoat	keine Reaktion
Benzoylchlorid in Äther	—	Silbersalz liefert lab. Benzoat

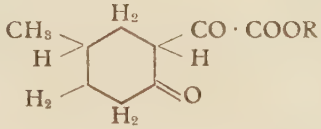
Über das Tetrahydroindazol und sein 5-Methyl-derivat.

K. v. Auwers und seine Schüler[1]) beschäftigten sich in den letzten Jahren mit den Tetrahydroderivaten des Indazols, um sie in ihrem Verhalten mit den Indazolen selbst bezw. den Pyrazolen zu vergleichen. Es war in manchen Fällen nicht gelungen, die Konstitution der am Stickstoff substituierten Derivate einwandfrei festzustellen. Die folgende Untersuchung bezweckt, diese Aufgabe bei den betreffenden Abkömmlingen des 5-Methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydroindazols



zu lösen.

Als Ausgangsmaterial wählte ich den 1-Methyl-cyclo-hexanon-4-oxalester-(3).

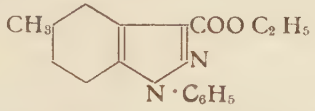


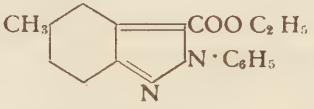
Durch Behandeln dieses Esters mit Hydrazinhydrat entsteht nach folgendem Schema der 5-Methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-äthylester:

Verwendet man dagegen ein substituiertes Hydrazin, so erhält man regelmäßig zwei isomere N-Derivate des Indazol-carbonesters, z. B. bei der Kondensation mit Phenyl-hydrazin den 1-

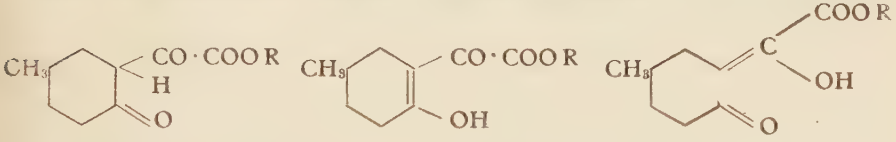
1) A. 435, 277 (1923).
1) A. 444, 195 (1925).

Phenyl-5-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydroindazol-carbonester neben dem 2-Phenylderivat.





Zur Erklärung dieses Reaktionsverlaufes stehen uns verschiedene Annahmen zur Verfügung. Theoretisch kann man für den 1-Methyl-cyclohexanon-4-oxalester-(3) folgende drei von einander abweichende Formen in Betracht ziehen:



a) b) c)

Es ist natürlich nicht anzunehmen, daß der Ester lediglich in einer der drei Formen vorliegt, sondern man wird ihn als ein Gemisch derselben vor sich haben, d. h. als ein Gemisch von Enol- und Ketoform, also von Formel a und b bezw. a und c. Ein Entscheid auf spektrochemischem Wege, ob die eine oder die andere Enolform in Betracht kommt, ist nicht möglich, da der Ester einer Reinigung durch Destillation infolge eintretender CO-Abspaltung unzugänglich ist.

Theoretisch kann man sich aus jeder der drei Formen a, b und c eine Erklärung für die Bildung zweier isomerer N-Phenylderivate des Tetrahydroindazols herleiten. Nach den Anschauungen, die Claisen[1]) auf Grund seiner Studien über die Enolisierung von 1,3-Diketonen gewann, ist von den drei möglichen Formen die letztere die begünstigtere. Claisen fand nämlich, daß die Enolisierung ganz oder überwiegend an der Carbonylgruppe eintritt, die zu dem Säurerest mit der größeren Dissoziationskonstanten gehört. Als Beispiel sei die Enolisierung des Benzoylacetons angeführt:

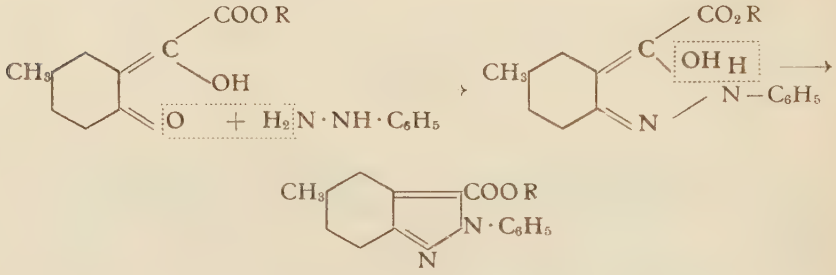
$$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_6H_5 \longrightarrow CH_3 \cdot CO \cdot CH = \underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle |}{C}} \cdot C_6H_5$$

1) A. 277, 206 (1893).

Von den beiden an der mittelständigen Methylengruppe hängenden Acylresten ist der Benzoylrest stärker negativ, da die Benzoesäure eine höhere Dissoziationskonstante als die Essigsäure hat[1]).

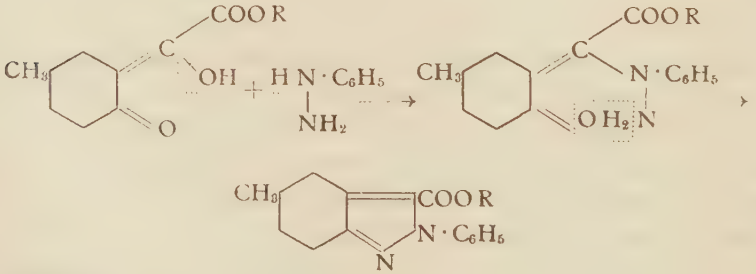
Wir behandeln nun die Frage, wie aus dem Körper nach Formel c beim Behandeln mit substituierten Hydrazinen die Entstehung der beiden isomeren 1- und 2-Derivate des Tetrahydroindazols zu erklären ist:

Als einfachste Form für die Entstehung eines 2-Derivats kommt zunächst folgender Reaktionsverlauf in Betracht:



Es bildet sich zunächst das entsprechende Phenylhydrazon, das dann unter nochmaliger Wasserabspaltung den Ring zum 2-Phenylderivat schließt.

Eine zweite Möglichkeit der Bildung eines 2-Derivates bietet der von v. Auwers und Mauß[2]) kürzlich aufgefundene Reaktionsverlauf in folgendem Sinne:

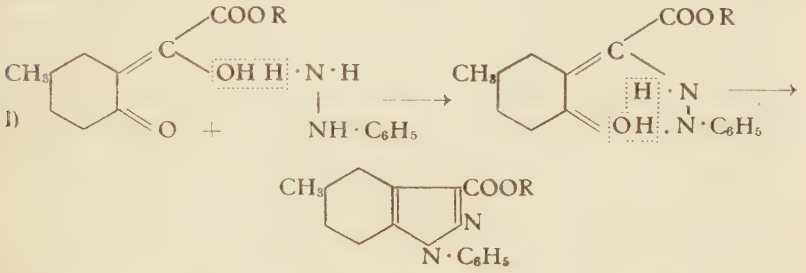


1) Essigsäure: $K = 1{,}8 \times 10^{-5}$
Benzoesäure: $K = 6{,}7 \times 10^{-5}$

2) A. 452, 182 (1927).

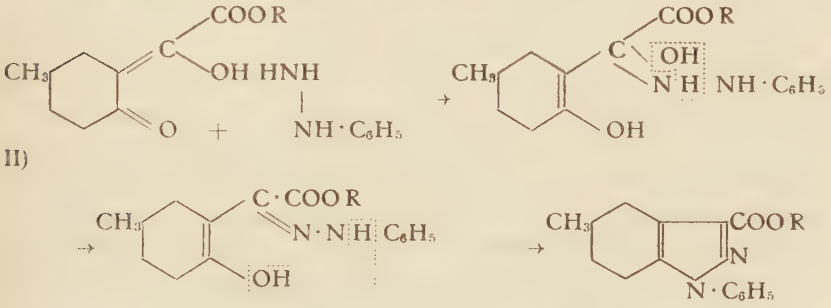
In diesem Falle reagiert zunächst die Imidogruppe des Phenyl-hydrazins mit der Enolgruppe unter Wasserabspaltung, und das so gebildete asymmetrische Hydrazin geht unter weiterer Wasser-abspaltung in das 2-Phenylderivat des Hydroindazols über.

Die isomeren 1-Derivate können auf folgenden beiden Wegen entstehen:

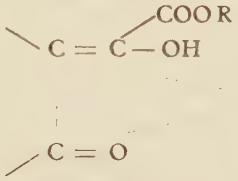


Zuerst entsteht unter Wasserabspaltung eine Art Phenylhydrazid und unter weiterer Abspaltung eines zweiten Moleküls Wasser das 1-Phenylderivat.

Der zweite Weg ist der folgende:



Die Anlagerung erfolgt in diesem Falle, da ein konjugiertes System von Doppelbindungen vorliegt, in 1,4-Stellung:



und führt über die beiden Zwischenprodukte unter zweimaliger Wasserabspaltung zu dem 1-Phenylderivat.

Ich gebe nun zunächst einen kurzen Überblick über die von mir angestellten Untersuchungen und deren Ergebnisse, soweit hier im theoretischen Teil Interesse dafür vorliegt. Im Anschluß daran soll dann der Konstitutionsbeweis für die N-Substitutionsprodukte des 5-Methyl-tetrahydroindazols geführt werden.

Die ersten Versuche befaßten sich mit den oben erwähnten isomeren Phenylderivaten des 5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonesters. Zur Darstellung dieser Verbindungen kam lediglich der Ringschluß des 1-Methyl-cyclohexanon-4-oxalesters-(3) mit Phenylhydrazin in Betracht, da eine Einwirkung von Phenyljodid auf den Carbonester ausgeschlossen war. Verschiedene Versuchsbedingungen führten zu den beiden isomeren N-Phenylderivaten. Das eine Mal wurde in essigsaurer, das andere Mal in salzsaurer Lösung gearbeitet. Bei ersterem Ansatze war es gleichgültig, ob die Kondensation bei 0° oder auf dem Wasserbad durchgeführt wurde, entgegen Beobachtungen von v. Auwers und Ottens[1]), die unter diesen verschiedenen Bedingungen aus dem methylfreien Cyclohexanon-oxalsäureester entweder das eine oder das andere Isomere in ganz überwiegender Menge erhielten. Bei meinen Versuchen entstand in essigsaurer Lösung überwiegend das 1-Phenylderivat. Ebenso wurde in salzsaurer Lösung zum größeren Teil das 1-Isomere gebildet. Zu einem etwas abweichenden Ergebnis führte ein anderer Weg, bei dem die Kondensation mit Phenylhydrazin in sodaalkalischer Lösung vorgenommen wurde. Wohl bildete sich auch hier zuerst der Carbonester des 1-Phenylderivats, allerdings in geringerer Ausbeute als bei den ersten beiden Ansätzen. Bei der weiteren Untersuchung des alkoholischen Filtrats jedoch, die nach 3-tägigem Stehen in Angriff genommen wurde, stellte sich heraus, daß die gebildeten Ester von der Sodalösung verseift worden waren. Es ist allerdings kaum anzunehmen, daß das 3-tägige Stehen in der sodaalkalisch-alkoholischen Lösung die Verseifung des Estergemischs bewirkte. Zur Aufarbeitung wurde aber am dritten Tag der Alkohol abdestilliert und höchstwahrscheinlich hat die Temperatur des Wasserbades die Verseifung durch die Soda herbeigeführt.

1) Privatmitteilung.

Die Methylderivate des 5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonesters gewann man einmal durch Kondensation des 1-Methyl-cyclohexanon-4-oxalesters-(3) mit Methylhydrazin, andererseits durch Behandeln des Carbonesters mit Jodmethyl. Die Kondensation mit Methylhydrazin wurde auch hier, wie bei den Phenylderivaten, verschieden durchgeführt: Das eine Mal in schwefelsaurer, das andere Mal in essigsaurer Lösung. Hierbei zeigte sich, daß in essigsaurer Lösung fast ausschließlich das 2-Methylderivat entstand; in schwefelsaurer Lösung wurde dagegen fast quantitativ das 1-Methylderivat gewonnen. Die Methylierung des Carbonesters mit Jodmethyl lieferte die beiden Isomeren zu ungefähr gleichen Teilen.

Die Äthylderivate wurden lediglich durch Äthylierung des 5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonesters hergestellt, und ebenso die Benzylderivate. Auch in diesen beiden Fällen bildeten sich die Isomeren zu fast gleichen Teilen.

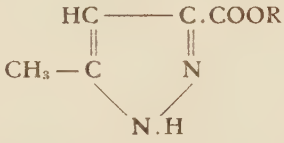
Interessant ist vielleicht eine kleine Beobachtung, die bei dem 2-Benzyl-tetrahydroindazol gemacht wurde. Die freien 5-Methyl-tetrahydroindazole werden, wie später noch einmal dargelegt werden wird, aus den hier beschriebenen Indazolcarbonestern durch Verseifung und nachfolgende CO_2-Abspaltung aus den gewonnenen Säuren dargestellt. Zur Identifizierung führt man dann die Indazole in ihre Pikrate über. Bei dem 2-Benzyl-pikrat zeigte sich nun die Merkwürdigkeit eines doppelten Schmelzpunktes. Als das Pikrat zum ersten Mal gebildet wurde, schmolz es bei 115°—116°. Ließ man die Schmelze erkalten und nahm den Schmelzpunkt wieder, so lag er diesmal bei 135—136°. Nachdem dies einmal geschehen war, ist es mir bei späteren Versuchen nicht möglich gewesen, das Pikrat vom Schmelzpunkt 115—116° wieder zu erhalten, vielmehr entstand jedesmal sofort das höher schmelzende Salz[1]).

Es galt nun die Konstitution der besprochenen Verbindungen zu ermitteln.

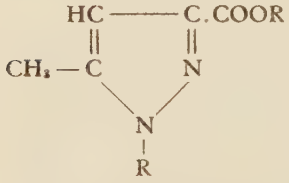
Ausschlaggebend für die Wahl des Oxalesterderivats für meine Untersuchungen war der Umstand, daß v. Auwers und Holl-

1) Analoge Fälle beim 5-Clor- und 5-Brom-indazol: B 55, 1151 (1922). J. pr. Ch. 108, 297 (1924). B. 59, 1043 (1926)

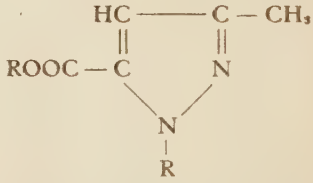
mann[1]) mittels eines analogen Derivates die Isomerie der 1,3- und 1,5-Derivate des Pyrazols aufzuklären vermochten. Ausgehend von dem Natriumsalz des Acetonoxalesters kamen sie durch Behandlung mit Hydrazin zu dem nachstehenden Pyrazolcarbonsäureester:



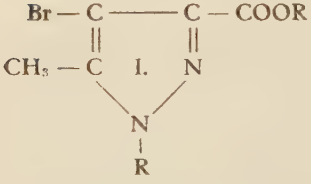
Die Alkylierung dieses Esters lieferte zwei isomere Dialkylpyrazolcarbonsäureester und zwar:

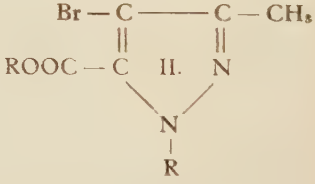


und

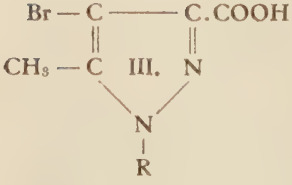


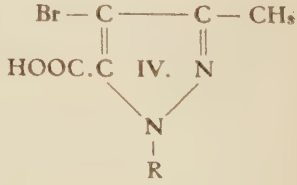
Die Bromierung dieser isomeren Ester ergab nun die entsprechenden 4-Bromderivate,





die beim Verseifen in die beiden freien Säuren übergingen:



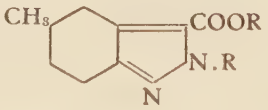


1) B. 59,1; 601 (1926).

In der Säure IV steht nun die COOH-Gruppe eingeklemmt zwischen dem in 4-Stellung befindlichen Brom und dem Substituenten R in 1-Stellung. Diese Säure durfte sich, wenn die V. Meyer'sche Regel auch für Pyrazolderivate gilt, nicht oder nur schwer verestern lassen. Tatsächlich konnte durch 3%ige methylalkoholische Salzsäure nur die Säure III verestert werden, während die Säure IV unverändert blieb und dem Gemisch durch Natronlauge entzogen werden konnte. Der Ester der Säure III wurde wieder verseift und durch Abspaltung von CO_2 aus den beiden Säuren entstanden dann die isomeren 1,3- und 1,5-Pyrazole.

Auf dem analogen Wege gelang es mir, die Konstitution der am Stickstoff substituierten Abkömmlinge des 5-Methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydroindazols einwandfrei festzulegen.

Die N-Derivate des 5-Methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydroindazolcarbonesters entstehen, wie oben erwähnt, bei der Umsetzung des 1-Methyl-cyclohexanon-4-oxalesters-(3) mit substituierten Hydrazinen oder durch Alkylierung des Hydroindazol-carbonesters mit Halogenalkylen.



In diesen beiden Formen steht einmal neben der Carboxalkylgruppe ein Substituent, das andere Mal steht diese Gruppe frei für sich. Aus der Benzolchemie [1]) ist nun bekannt, daß eine in beiden Orthostellungen substituierte Carbonsäure in ihrer Veresterungsgeschwindigkeit einen enormen Unterschied zeigt gegen eine in diesen Stellungen garnicht oder nur einmal substituierte Säure. In Anwendung dieser Erfahrungen auf die alkylierten 5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäuren wurde die Trennung dieser Substanzen auf folgende Weise durchgeführt:

Nach Verseifung der beiden isomeren Carbonester mit alkoholischer Natronlauge kochte man die beiden freien Säuren einige Stunden mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure. Dabei zeigte sich, daß nur eine von ihnen verestert wurde und zwar mußte

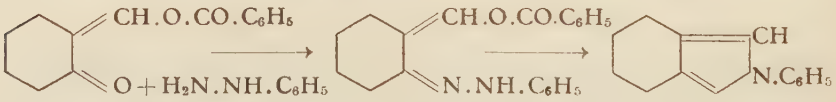
1) V. Meyer: B. 27, 510, 1580, 3146 (1894); B. 28, 182, 1254 (1895).

es diejenige sein, bei der der N-Substituent in 1-Stellung stand, d. h. diejenige, bei der eine sterische Hinderung nicht in Frage kam. Bei der Rückveresterung der Säuren erhielt man also ein Gemisch einer Säure und eines Esters, die durch Behandeln mit verdünnter Sodalösung von einander getrennt werden konnten. Bei diesen Versuchen zeigte sich jedesmal, daß eine quantitative Trennung der beiden Isomeren nach 2—3-stündiger Einwirkung von methylalkoholischer Salzsäure stattgefunden hatte.

Um nun zu den entsprechenden N-Substitutionsprodukten des Methyl-hydroindazols zu gelangen, verseifte man die veresterte Säure wieder, und spaltete aus beiden isomeren Säuren CO_2 ab, indem man sie über ihren Schmelzpunkt erhitzte.

Ueber die Konstitution der auf diese Weise gewonnenen N-Alkyl-5-methyl-tetrahydroindazole kann kein Zweifel bestehen. Sie wurden mit den von Wittekindt[1]) dargestellten Körpern verglichen, wobei sich Folgendes ergab:

Die Konstitutionsbestimmungen, die Wittekindt aus der Reaktion zwischen substituiertem Hydrazin und Benzoat herleitete, bestätigte sich in drei Fällen und zwar beim Phenyl-, Methyl- und Benzylderivat. Er gewann diese Derivate aus Oxymethylenbenzoat und dem entsprechenden substituierten Hydrazin:



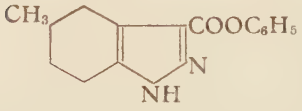
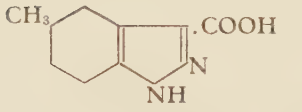
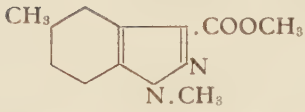
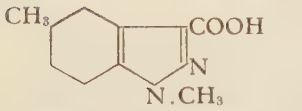
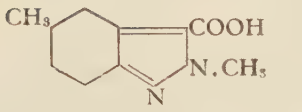
Die Annahme Wittekindts, daß der Benzoylrest am Oxymethylensauerstoff sich befindet und daß das Hydrazin lediglich mit dem Carbonylsauerstoff unter Hydrazonbildung reagiert, ist dadurch also erwiesen. Den zweiten Beweis für die Richtigkeit der Konstitution seiner N-substituierten Hydroindazole sah Wittekindt in einer fast allgemein gültigen Regel, nach der die Pikrate der 2-Derivate der Indazole einen höheren Schmelzpunkt zeigen, als die Pikrate der isomeren 1-Verbindungen.

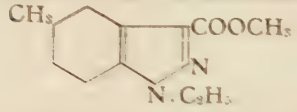
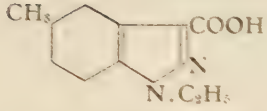
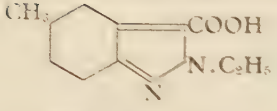
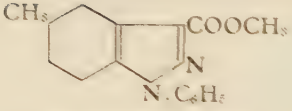
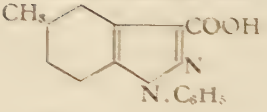
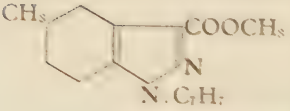
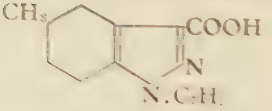
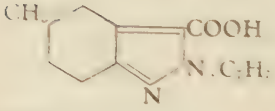
Zur Darstellung der Äthylderivate des 5-Methyl-tetrahydroindazols stand Wittekindt kein Äthylhydrazin zur Verfügung, sodaß er diese beiden isomeren Derivate durch Behandeln des

1) A. 444, 195 (1925).

Hydroindazols mit Bromäthyl herstellen mußte. Der Konstitutionsbeweis, der sich aus der Kondensation des substituierten Hydrazins mit Oxymethylenbenzoat ergab, fiel also in diesem Falle fort, sodaß er als Beweis für die richtige Konstitution dieser Derivate lediglich die oben angegebene Schmelzpunktsregelmäßigkeit anführen konnte. Aber gerade in diesem Falle versagte diese Schmelzpunktsregel, indem bei den Äthylderivaten das 1-Isomere zum höher schmelzenden Pikrat gehört und umgekehrt. Die Konstitution der Äthylderivate des 5-Methyl-tetrahydroindazols ist also umgekehrt wie von Wittekindt angegeben.

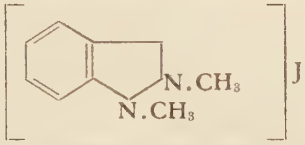
Schmelzpunkttabelle.

Körper	Fp.	Fp. des zugehörigen Indazol-Pikrates
	110/111°	—
	275°	156/157°
	114/115°	—
	184/185°	154/155°
	195/195,5°	171/172°

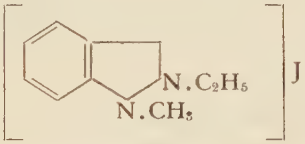
Körper	Fp.	Fp. des zugehörigen Indazol-Pikrates
	44/45°	–
	147,5/149°	152/153°
	184/185°	113/114°
	119/120°	—
	196/198°	–
	202/203°	—
	98/99°	—
	142,2 bis 143,5°	128/129°
	186/187°	135/136° (115/116°)

Dieser Irrtum bei den Aethylderivaten wirkte sich besonders aus bei den anschließend zu besprechenden quartären Salzen.

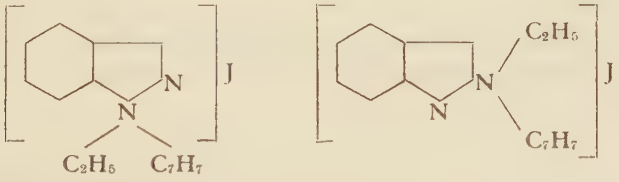
Durch Anlagerung von Halogenalkyl an Alkyl-indazol gelangt man zu Indazoliumsalzen, z. B. entsteht aus 1-Methylindazol und Jodmethyl ein quartäres Salz, dessen Formel nach der Werner-schen Koordinationsformel geschrieben, wie folgt aussieht:



Für diese Verbindung haben v. Auwers und Düesberg[1]) nachgewiesen, daß die zwei Alkyle auf beide Stickstoffatome des Pyrazolrings verteilt sind, und ebenso stellten sie fest, daß dieselbe Verteilung statthat, wenn die beiden Alkyle voneinander verschieden sind, z. B.



Nach Ansicht Buschmanns[2]) und Wittekindts[3]) liegen die Verhältnisse beim Tetrahydroindazol, bezw. seinem 5-Methyl-homologen, anders. Bei gleichen Alkylen nehmen sie, ebenso wie v. Auwers und Düesberg für die einfachen Indazole, eine Verteilung der beiden Alkyle auf beide Stickstoffe an, bei ungleichen Alkylen glauben sie jedoch aus ihren Beobachtungen den Schluß ziehen zu müssen, daß diese an einem Stickstoffatom haften, während das andere völlig unbesetzt sei. So formulieren sie die quartären Salze aus Benzyl-hydroindazol und Jodäthyl folgendermaßen:



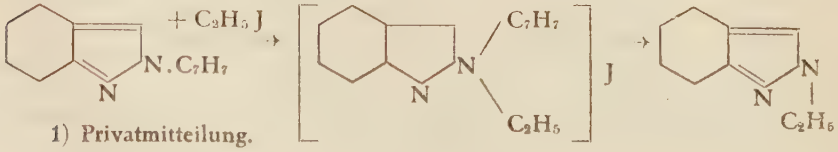
1) B. 53, 1187 (1920).
2) Buschmann, Diss. Marburg 1923.
3) Wittekindt, Diss. Marburg 1923.

Von vornherein war eine derartige Formulierung, nach der das eine N-Atom so stark belastet, das andere dagegen völlig unbelastet sein soll, als recht unwahrscheinlich anzusehen und im Laufe meiner Untersuchungen über die quartären Salze gelang es mir, diese Verhältnisse aufzuklären. In Wirklichkeit besteht bei den Indazoliumsalzen der Tetrahydroindazole dieselbe Sachlage wie bei den nicht hydrierten Indazolen, indem auch bei verschiedenartigen Alkylen diese stets auf beide Stickstoffatome verteilt sind. Je nach der größeren oder geringeren Haftfestigkeit wird das eine oder andere Alkyl bei der Zersetzung wieder abgespalten und das entsprechende Alkyl-hydroindazol gebildet. Buschmann und Wittekindt geben für je einen Fall an, daß bei der Spaltung eines quartären Salzes eine Wanderung des Alkyls am Stickstoff aus der 1- in die 2-Stellung, bezw. aus der 2- in die 1-Stellung stattgefunden habe. Diese Ergebnisse konnten jedoch von mir nicht bestätigt werden; bei keiner Spaltung meiner quartären Salze konnte ich eine solche Wanderung an den Stickstoffen feststellen.

Die Erklärung für die Annahme Buschmanns und Wittekindts, daß beide Alkyle an einem Stickstoff haften, ist in der Hauptsache darin zu finden, daß sie das 1-Aethylhydroindazol als ein 2-Derivat ansahen und umgekehrt. Auf dieser unrichtigen Grundlage fußend, mußten sie folgerichtiger Weise zu ihren unzutreffenden Konstitutionsformeln gelangen. Für das einfache Tetrahydroindazol ermittelte Ottens[1]) die richtige Konstitution der Aethylderivate, während ich dieselbe auf gleichem Wege für das 5-Methyl-tetrahydroindazol feststellte.

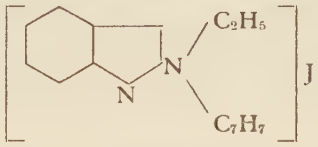
Im Folgenden sollen die Verhältnisse, wie sie vor der Konstitutionsermittlung der Aethylderivate lagen und wie sie jetzt liegen, kurz skizziert werden.

Lagerte Buschmann an das 2-Benzyl-hydroindazol Jodäthyl an, und spaltete dieses quartäre Salz, so erhielt er nach seiner Ansicht ein 2-Aethylderivat:



1) Privatmitteilung.

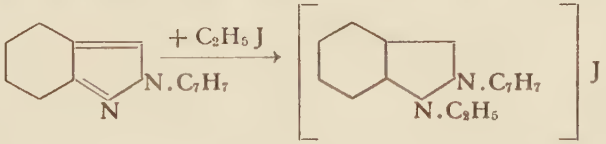
Zur Kontrolle lagerte er an sein vermeintliches 2-Aethylhydro-indazol Benzyljodid an, in der Erwartung, ein von ersterem verschiedenes quartäres Salz zu erhalten. In Wirklichkeit erwiesen sich jedoch beide als identisch. Diese Identität war nur mit einer Formulierung zu vereinbaren, nach der beide Alkylsubstituenten am 2-Stickstoffatom hafteten:



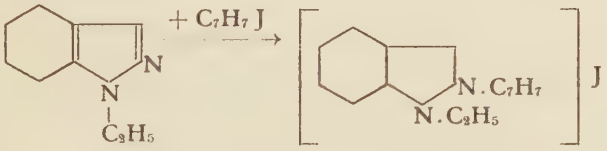
Die Entstehung des vermeintlichen 2-Aethyl-hydroindazols war aus dieser Formel gut zu erklären. Warum allerdings in der Konstitution ein solcher Unterschied zu den quartären Salzen des nicht hydrierten Indazols bestehen sollte, war nicht einzusehen, zumal bei der Spaltung der Dimethyl-, Diäthyl- und Dibenzyl-indazoliumsalze der Tetrahydroindazole Gemische der Isomeren erhalten wurden, eine Verteilung der beiden Alkyle auf beide N-Atome also außer Frage stand.

Klarheit über diese Verhältnisse wurde, wie schon oben erwähnt, erst dadurch ermöglicht, daß sich herausstellte, daß das scheinbare 2-Aethyl-hydroindazol in Wirklichkeit ein 1-Derivat ist und umgekehrt.

Danach erhält man bei der Anlagerung von Jodäthyl an das 2-Benzyl-hydroindazol folgendes quartäre Salz:

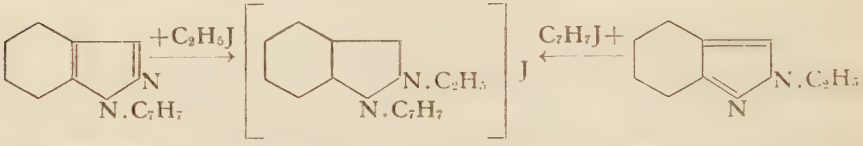


und bei der Anlagerung von Jodbenzyl an Buschmanns 2-Aethylhydroindazol (in Wirklichkeit das 1-Isomere) ein Salz dieser Formel:



Beide sind also identisch. Bei der Spaltung entsteht dann das von Buschmann als 2-Aethyl-hydroindazol bezeichnete Derivat, in der Tat aber das 1-Isomere. Die Verhältnisse erklären sich also ganz einfach ohne die Annahme, daß beide Alkylsubstituenten an einem Stickstoffatom haften.

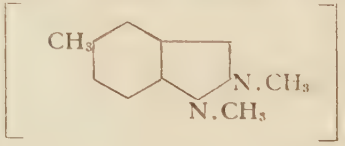
Eine befremdende Beobachtung machte Buschmann bei der Spaltung eines quartären Salzes, das er aus 1-Benzyl-hydroindazol und Jodäthyl, bezw. aus seinem 1-Aethyl-hydroindazol, in Wirklichkeit aber 2-Aethyl-hydroindazol und Jodbenzyl erhielt, also eines Salzes folgender Formel:



Bei der Zersetzung war eine Abspaltung von Benzyljodid zu erwarten[1]), die auch tatsächlich eintrat. Statt jedoch das jetzige 2-Aethylindazol zu erhalten, bekam Buschmann das isomere 1-Derivat, es hatte also scheinbar eine Wanderung der Aethylgruppe aus der 2- in die 1-Stellung stattgefunden. Dieser Versuch wurde von mir wiederholt und bei der Spaltung des quartären Salzes, im Gegensatz zu Buschmann, das 2-Aethylhydroindazol gewonnen, Schmelzpunkt 108—110°. Eine Wanderung der Aethylgruppe hat also nicht stattgehabt.

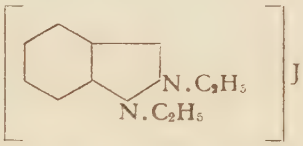
Ich wende mich jetzt den quartären Salzen der Alkyl- und Arylderivate des 5-Methylhomologen des Tetrahydroindazols zu.

Bei der Anlagerung von Brommethyl an das 1- oder 2-Methylderivat des 5-Methyl-tetrahydroindazols und nachfolgender Spaltung dieses Salzes hatte Wittekindt gefunden, daß die beiden isomeren 1,5-Dimethyl- und 2,5-Dimethyl-tetrahydroindazole zurückgewonnen wurden und er nahm, analog wie Buschmann, für das Indazoliumsalz folgende Formel an:

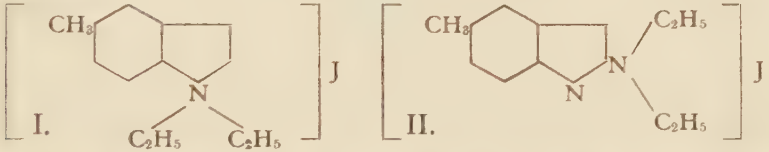


1) Vergl. die Arbeiten von Pfuhl, B. 58, 1360 (1925)

Verschoben haben sich nach Ansicht Wittekindts die Verhältnisse bei den Diäthyl-indazoliumsalzen. Aus seinem 2-Aethyl-hydroindazol und Jodäthyl erhielt er ein quartäres Salz vom Schmelzpunkt 113—115°, aus seinem 1-Aethylhydroindazol und Jodäthyl ein solches vom Schmelzpunkt 108—111°, die nach seiner Feststellung (Mischschmelzpunkt) nicht identisch waren. Aus diesen beiden Produkten gewann er bei der Spaltung lediglich das 2-Aethyl-hydroindazol. Er formulierte nach diesen Erfahrungen dieses einfache Indazoliumsalz nicht mehr wie Buschmann:



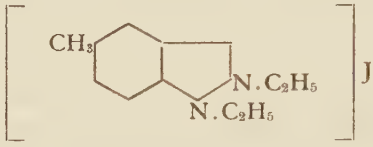
sondern erteilte ihnen, ihrer Verschiedenheit halber, folgende Formeln:



Bekam er aus beiden bei der Spaltung lediglich ein Aethylderivat, nämlich das 2-Isomere, so mußte er für den Fall I Wanderung einer Aethylgruppe annehmen.

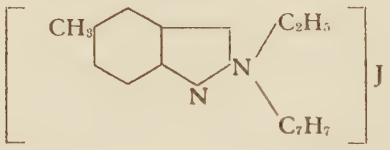
Diese Versuche wurden von mir wiederholt, indem an das Gemisch der beiden Aethyl-hydroindazole Jodäthyl angelagert wurde. Es resultierte lediglich ein quartäres Salz vom Schmelzpunkt 115—117°. Um diesen Widerspruch klarzustellen, kristallisierte ich die quartären Salze von Wittekindt noch einmal um und fand Schmelzpunkte, die bei 114°—116° lagen. Der Mischschmelzpunkt der beiden zeigte keine Depression. Die Annahme Wittekindts, es handele sich um zwei verschiedene Indazoliumsalze ist also nicht zutreffend. Das quartäre Salz vom Schmelzpunkt 115—117° wurde gespalten und von mir gefunden, daß ein Gemisch der beiden Aethyl-hydroindazole entstanden war, das sich über die Pikrate gut trennen ließ. Die

Verhältnisse liegen hier also genau wie bei den Dialkyl-indazoliumsalzen des einfachen Tetrahydroindazols und die Formulierung des quartären Diäthyl-indazoliumsalzes ist folgende:



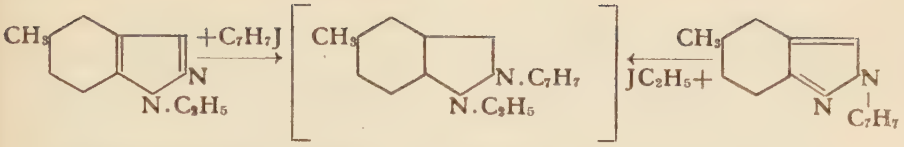
Ich komme zur Besprechung einiger gemischter Indazoliumsalze. Wie schon gesagt, ist auch die Konstitution der Aethylderivate des 5-Methyl-tetrahydroindazols umgekehrt wie früher angenommen. Ich behalte jedoch für die folgenden Betrachtungen vorerst die Bezeichnung nach Wittekindt bei.

Bei der Anlagerung von Jodaethyl an 2-Benzylhydroindazol erhielt Wittekindt quartäre Salze vom Schmelzpunkt 170—171° und 156—158°, von denen er annahm, dass sie identisch wären und der Schmelzpunkt des zweiten lediglich durch geringe Beimengen, vielleicht von Diäthyl-indazoliumsalz, herabgedrückt sei. Das Salz vom Schmelzpunkt 156—158° wurde von mir noch einmal umkristallisiert und der Schmelzpunkt etwa 4°—5° höher gefunden. In Mischung mit dem Körper vom Schmelzpunkt 170—171° trat keine Schmelzpunktsdepression ein. Bei der Spaltung dieses Salzes erhielt Wittekindt sein 2-Aethyl-tetrahydroindazol und gab dem Salz daher folgende Formel:



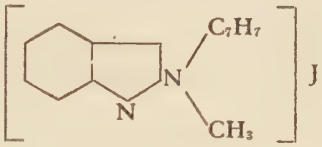
Also auch hier wieder die recht zweifelhafte Annahme, daß beide Alkylreste an einem Stickstoff haften.

Erteilt man nun den Aethylhydroindazolen die richtigen Formeln und verteilt dementsprechend die beiden Reste auf beide Stickstoffatome, so lagerte Wittekindt Jodbenzyl an 1-Aethyl-hydroindazol von folgender Formel an:

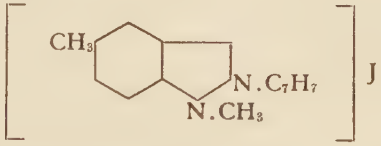


Dasselbe Produkt mußte er erhalten bei der Anlagerung von Jodäthyl an 2-Benzyl-hydroindazol. Also die beiden von Wittekindt gefundenen Salze sind identisch und aus ihrer Formel ergibt sich die Bildung seines 2-Aethyl-hydroindazols, in Wirklichkeit des 1-Isomeren, ohne weiteres.

Sehr unwahrscheinlich war das Ergebnis, das er bei der Untersuchung eines quartären Salzes aus 2-Benzyl-hydroindazol und Jodmethyl fand. Er erhielt nämlich bei der Spaltung 2-Methyl-hydroindazol und formulierte das Salz daher wieder folgendermaßen:

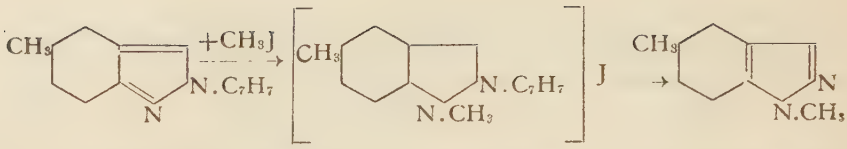


Wird die Formel gemäß der Auffassung, daß die Reste auf beide Stickstoffatome verteilt sind, also wie folgt geschrieben:



so wäre eine Wanderung des Methyls vom 1-Stickstoff zum 2-Stickstoff eingetreten. Eine derartige Annahme ist aber äußerst unwahrscheinlich, zumal bei einem quartären Salz des einfachen Tetrahydroindazols schon einmal die Wanderung eines Alkyls (des Aethyls) vom 2-Stickstoffatom zum 1-Stickstoffatom widerlegt wurde.

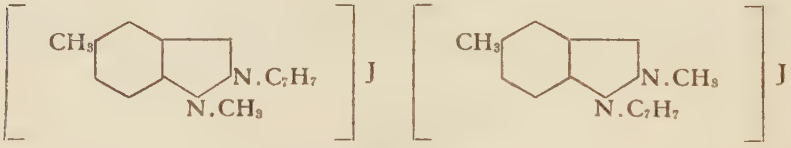
Die Darstellung dieses quartären Salzes aus 2-Benzyl-hydroindazol und Jodmethyl wurde von mir wiederholt und bei der Spaltung bildete sich im Gegensatz zu den Angaben Wittekindts lediglich das 1-Methyl-hydroindazol.



Um noch einmal die Frage nach der Wanderung von Alkylgruppen von einem Stickstoffatom des Pyrazolringes zum anderen zu prüfen, wurde ein quartäres Salz gebildet mit einem fest und einem locker haftenden Rest, und zwar mit Aethyl und Benzyl. Das Aethyl befand sich dabei in 2-Stellung, damit ihm die Möglichkeit einer Wanderung aus der 2- in die 1-Stellung (letztere Art der Wanderung war bisher scheinbar nur beobachtet worden[1]), gegeben war. Wie zu erwarten, wurde Benzyljodid abgespaltet, aber als Hydroindazol wurde das 2-Aethylderivat erhalten, eine Wanderung hatte also wiederum nicht stattgefunden.

Zum Schluß wurden noch folgende Indazoliumsalze untersucht: An das 1-Methyl- bezw. 2-Methyl-hydroindazol wurde Jodbenzyl bezw. Jodaethyl angelagert. Man erhielt so folgende quartären Salze:

a) Jodbenzylate:

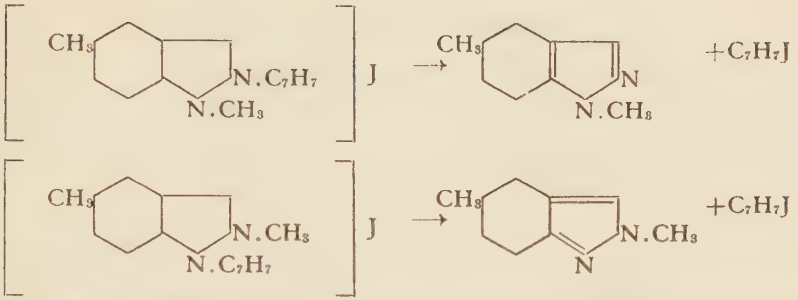


b) Jodaethylate:

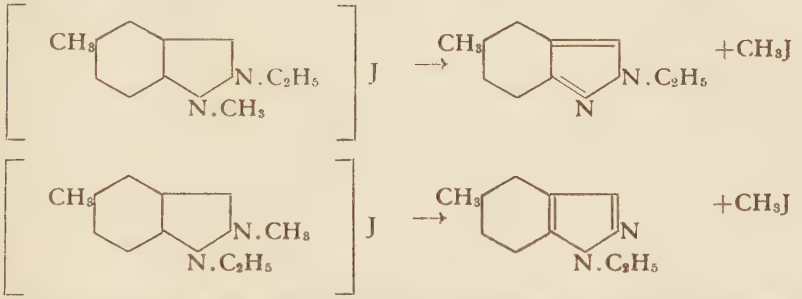
Bei der Spaltung der vier quartären Salze stellte sich Folgendes heraus:

Aus den Jodbenzylaten wurde in beiden Fällen Benzyljodid abgespaltet und man gewann die beiden isomeren Methyl-hydroindazole zurück:

1) Siehe v. Auwers u. Broche, B. 53, 3880 (1922).



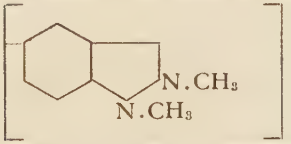
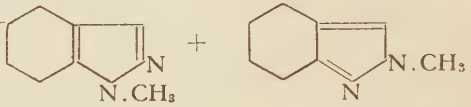
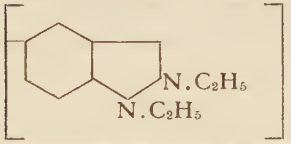
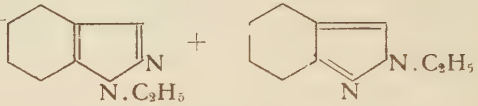
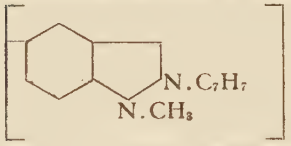
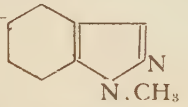
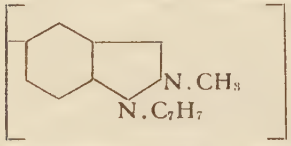
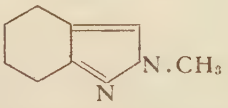
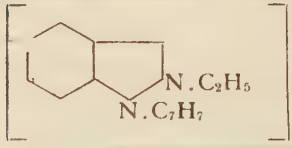
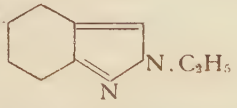
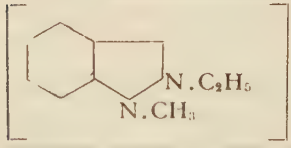
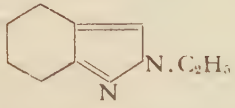
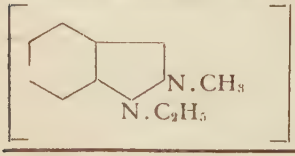
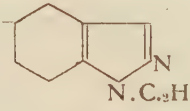
Anders dagegen bei den Jodäthylaten der N-Methylderivate: Aus beiden wurde Jodmethyl abgespaltet und man erhielt aus dem ersten Salz das 2-Äthyl-hydroindazol, aus dem andern das 1-Äthylderivat:



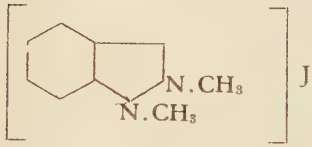
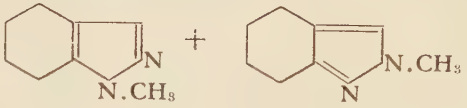
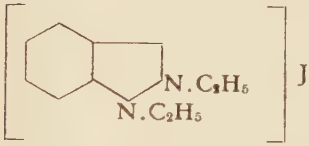
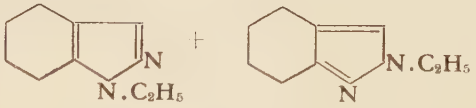
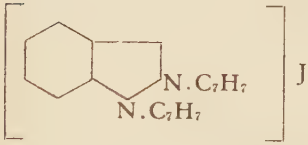
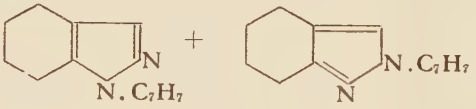
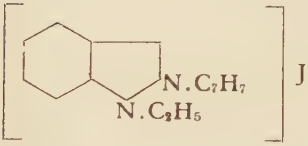
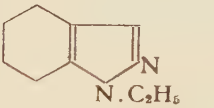
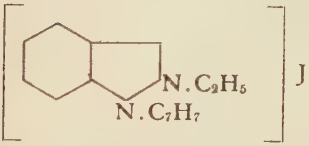
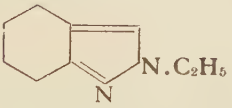
In seiner Haftfestigkeit am Stickstoff steht also das Methyl in der Mitte zwischen Benzyl und Äthyl, es haftet fester als das Benzyl aber lockerer als Äthyl. Von einer Wanderung irgend eines Alkyls von dem einen zum anderen Stickstoffatom wurde auch bei der Spaltung dieser quartären Salze nichts bemerkt.

Zusammenfassend sei hier zum Schluß noch einmal gesagt, daß die Konstitution der quartären Salze der Tetrahydroindazole analog der für die einfachen Indazole angegebenen ist. Ebenso wie bei diesen die zwei Alkyle auf beide Stickstoffe verteilt sind, ist es auch hier. Ein gewisser Unterschied besteht insofern, als in der Indazolreihe bei der Spaltung seiner quartären Salze mit gleichen Alkylen in der Regel nur 1-Alkylindazole erhalten werden, während unter gleichen Bedingungen aus den Hydroindazoliumsalzen ein Gemisch von 1- und 2-Isomeren entsteht. Bei keiner Spaltung eines der letzteren Salze findet nach den bisherigen Beobachtungen eine Wanderung von Alkylen statt.

Spaltung quartärer Salze des 5-Methyl-tetrahydroindazols:

Ausgangsmaterial	Spaltprodukte
	
	
	
	
	
	
	

Spaltung quartärer Salze des Tetrahydroindazols:

Ausgangsmaterial	Spaltprodukte
	
	
	
	
	

Praktischer Teil.

5,7-Dimethylindazol.

Die Darstellung dieses Indazols geschah nach einer von Bamberger[1]) gegebenen Vorschrift. Schmelzpunkt 133—134°.

0,1 g Indazol und 0,16 g Pikrinsäure, beide in Äther gelöst, lieferten ein Pikrat vom Schmelzpunkt 173—174°.

Methylierungen des 5,7-Dimethylindazols.

a) 2-Derivat:

1 Mol Indazol und 2—3 Mol Jodmethyl wurden 8 Stunden lang in der Wasserbadkanone erhitzt. Das Produkt wurde in Wasser gelöst und von gebildetem Perjodid und rückständigem Ausgangsmaterial durch Filtrieren befreit. Im Filtrat schied sich beim Versetzen mit Natronlauge das gebildete Trimethylindazol als Öl aus, das in Äther aufgenommen und in sein Pikrat verwandelt wurde. Schmelzpunkt des Pikrats 160—161°. Umkristallisiert aus Methylalkohol.

b) 1-Derivat:

1 Mol Silbersalz des Indazols in 10 ccm absolutem Äther aufgeschlämmt und 2 Mol Jodmethyl wurden etwa 20 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Von rückständigem Silbersalz des Indazols und gebildetem Jodsilber wurde abfiltriert und das Filtrat mit feuchter ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Das erhaltene Pikrat schmolz, aus Methylalkohol umkristallisiert, bei 160—162°, Mischschmelzpunkt mit dem 2-Methylderivat, das durch Methylierung in der Bombe gewonnen worden war, 136—137°.

c) Gemisch der beiden isomeren Methylderivate.

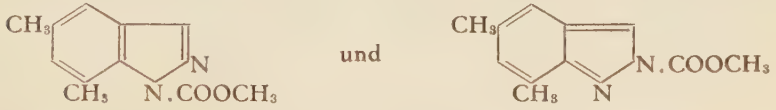
Ein Gemisch von 1 Mol. Gew. Dimethylindazol, 2 Mol. Gew. Jodmethyl und 1½ At. Gew. Natrium in Alkohol gelöst, wurden

1) A. 305, 310 (1899).

am Rückflußkühler mehrere Stunden lang gekocht, bis die Reaktion neutral war. Der Methylalkohol und überschüssiges Jodmethyl wurden verjagt, der Rückstand mit wenig Wasser versetzt und das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Mit der äquimolekularen Menge Pikrinsäure in ätherischer Lösung wurde das Pikrat gebildet. Aus der verdünnten Lösung schied sich zuerst ein Pikrat vom Schmelzpunkt 153—155° aus. Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol lag der Schmelzpunkt bei 160—161°. Keine Schmelzpunktsdepression in Mischung mit dem 2-Methylpikrat.

Aus der eingeengten ätherischen Lösung gewann man ein Pikrat vom Schmelzpunkt 150—154°. Drei Mal aus Methylalkohol umkristallisiert: Fp. 161—162°. Mischschmelzpunkt mit dem 1-Isomeren zeigte keine Depression. Starke Depression in Mischung mit dem 2-Derivat.

5,7-Dimethylindazol-N-carbonsäure-methylester.



1 Mol Dimethylindazol und 2—3 Mol Chlorameisensäuremethylester wurden 2—3 Stunden am Steigrohr bis zur Beendigung der Salzsäureentwicklung gekocht. Der überschüssige Chlorameisenester wurde abdestilliert. Das zurückbleibende kristalline Produkt schmolz roh bei 115—118°, nach 2maligem Umkristallisieren aus Ligroin bei 118—119°. Der Ester ist leicht löslich in Äther, Alkohol und Aceton, schwer löslich in Petroläther und Ligroin. Er bildet weise, verfilzte Nadeln.

0,067 g Sbst.: 8,2 ccm N (17°, 740 mm).
$C_{11}H_{12}O_2N_2$: Ber. N 13,7. Gef. N 13,7.

Abspaltung von Kohlendioxyd aus dem rohen Carbonsäureester.

Der rohe Ester wurde 3 Stunden lang bei 120—140 mm Druck und unter Rückfluß über seinen Schmelzpunkt erhitzt und das gebildete Indazol nach dieser Zeit unter 20 mm Druck abdestilliert. Man erhielt einen halbstarren gelben Körper, der

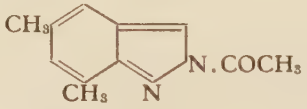
in Äther gelöst und mit der äquimolekularen Menge Pikrinsäure in sein Pikrat verwandelt wurde. Das zuerst ausgeschiedene Pikrat schmolz roh bei 151—153°, 2 mal aus Methylalkohol umkristallisiert bei 160—161°. Es war identisch mit dem schon früher gewonnenen Pikrat des 2-Methylderivats.

Die stark eingeengte ätherische Lösung lieferte ein Pikrat vom Schmelzpunkt 136—141°. Es wurde zur Entfernung etwa beigemengter Pikrinsäure mit Äther durchgeschüttelt. Der ätherunlösliche Teil schmolz einmal aus Methylalkohol umkristallisiert bei 151—154°. Das Pikrat wurde ein zweites Mal umkristallisiert und der geringen Menge wegen nur Mischschmelzpunkte mit den bekannten 1- und 2-Isomeren genommen. Starke Depression trat mit dem 2-Derivat, keine Depression mit dem 1-Isomeren ein.

In geringer Menge war also unter diesen Versuchsbedingungen auch das 1,5,7-Trimethylindazol entstanden.

Acetylderivate des 5,7-Dimethylindazols.

a) Labiles Acetat.



I) Nach Angabe Bambergers[1]) kocht man 0,6 g Indazol mit 1,6 ccm Essigsäureanhydrid 5 Minuten lang. Aus der schwach braun gefärbten Lösung kristallisiert beim Erkalten das Acetylderivat aus, und zwar in langen, weißen Nadeln, die aus Alkohol umkristallisiert, bei 116°—117° schmelzen.

II) Das labile Acetat wurde nach einer Vorschrift von v. Auwers und Allardt[2]) gewonnen, indem man zu einer gut gekühlten Lösung des Dimethylindazols (2 Mol) in völlig trockenem Äther die gleichfalls gekühlte Lösung des säurefreien Chlorids (1 Mol, über Dimethylanilin destilliert) langsam zutropfen ließ. Das Gemisch blieb stehen, bis sich kein salzsaures Indazol mehr abschied. Von letzterem wurde abfiltriert und das ätherische Filtrat im Luftstrom eingeengt, bis sich Kristalle

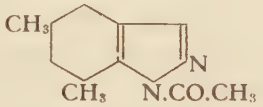
1) A. 305, 321, (1899).
2) A. 438, 18 (1924).

abzuscheiden begannen. Man kühlte dann das Ganze in einer Kältemischung und saugte das gebildete Acetat. ab Der Schmelzpunkt lag nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 117°. Keine Depression in Mischung mit dem von Bamberger gewonnenen Acetat.

III) Zu einer Lösung des Dimethylindazols in eiskaltem Pyridin ließ man die doppelmolekulare Menge Acetylchlorid hinzutropfen. Nach 1-stündigem Stehen goß man in kalte 5%ige Schwefelsäure. Das erhaltene Rohprodukt schmolz bei 114—115°. Umkristallisieren aus Alkohol erhöhte den Fp. auf 116—117°. Dieses Acetat war gleichfalls identisch mit dem von Bamberger gewonnenen Derivat.

In eine ätherische Lösung des Acetats vom Fp. 116—117° wurde trockene Salzsäure eingeleitet. Es fiel ein salzsaures Salz aus, das mit Wasser bei gewöhnlicher Temperatur zersetzt wurde. Die freie Base schmolz bei 132—133° und war identisch mit dem 5,7-Dimethylindazol (Mischschmelzpunkt). Das ätherische Filtrat des salzsauren Salzes hinterließ beim Verdunsten des Äthers keinen Rückstand.

b) Stabiles Acetat.



Das labile Acetyl-dimethylindazol wurde bei gewöhnlichem Druck im Luftbad 1/4 Stunde lang unter Rückfluß gekocht und daraufhin abdestilliert. Das Destillat schmolz unscharf gegen 50°. Beim Einleiten von trockenem Salzsäuregas in die ätherische Lösung fiel ein starker Niederschlag von salzsaurem Dimethylindazol, das durch Wasser in die freie Base vom Fp. 133—134° verwandelt wurde. Das ätherische Filtrat wurde eingedampft. Der hierbei ausgeschiedene Körper zeigte roh einen Schmelzpunkt von 65—68°. 3 mal aus Alkohol umkristalisiert schmolz das stabile Acetat konstant bei 72—73°. Weiße, glänzende Plättchen.

0,1096 g Sbst.: 14,1 ccm N (10°, 745 mm).

$C_{11}H_{12}ON_2$: Ber. N 14,9. Gef. N. 15,0.

Das stabile Acetat vom Schmelzpunkt 72--73° wurde mit Natronlauge verseift. Die freie Base schmolz bei 133—134°, war also das 5,7-Dimethylindazol.

Benzoylderivate des 5,7-Dimethylindazols.

a) 2-Derivat.

Das labile Benzoylderivat wurde nach der Pyridinmethode (siehe labiles Acetat) gewonnen. Fp. 111—122°. Umkristallisiert aus Ligroin. Weiße zusammengeballte Nadeln, die leicht löslich sind in Alkohol, schwer dagegen in Petroläther und Ligroin. Wenig löslich in kaltem Alkali.

0,0682 g Sbst.: 6,85 ccm N (16°, 733 mm).
$C_{16}H_{14}ON_2$: Ber. N 11,2. Gef. N 11,3.

In das Benzoat wurde in ätherischer Lösung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das ausgeschiedene salzsaure Salz wurde hydrolisiert, die freie Base als 5,7-Dimethylindazol identifiziert. Das ätherische Filtrat hinterließ beim Verdunsten des Äthers keinen Rückstand.

b) 1-Derivat.

I) 0,1 g Dimethylindazol wurde mit der äquimolekularen Menge Benzoylchlorid versetzt und kurz zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen schied sich das Benzoat aus. Es wurde 2 mal aus Ligroin umkristallisiert und schmolz konstant bei 99—100° Mischschmelzpunkt mit dem labilen Derivat: 75°.

0,1229 g Sbst.: 12 ccm N (13°, 739 mm).
$C_{16}H_{14}ON_2$: Ber. N 11,2. Gef. N 11,3.

II) Umlagerung des labilen Benzoats in sein stabiles Isomeres: Das labile Benzoat wurde im Vakuum etwa 20 Minuten lang unter Rückfluß gekocht und anschließend destilliert. Es hinterblieb bei der Destillation kein Rückstand. Das Destillat behandelte man in Äther mit trockenem Salzsäuregas, filtrierte von gebildetem salzsaurem Indazol ab und engte das ätherische Filtrat im trockenen Luftstrom ein. Das alsbald ausgeschiedene Benzoat schmolz roh bei ungefähr 80°. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin lag der Schmelzpunkt konstant bei 99—100°. Starke Schmelzpunktsdepression in Mischung mit dem labilen

Derivat vom Fp. 111°—112°. Keine Depression mit vorstehendem Derivat vom Schmelzpunkt 99—100°. Das Benzoat kristallisiert in feinen, seidenglänzenden Nadeln.

5,7-Dibromindazol.

Das 2,4-Dibrom-o-toluidin wurde aus dem o-Toluidin durch Bromieren mittels Brom nach einer Vorschrift von Wroblewski[1]) gewonnen, indem man durch die salzsaure Lösung des o-Toluidins einen mit Brom beladenen Luftstrom saugte. Im übrigen wurde derselbe Weg eingeschlagen, wie er von Bamberger für die Darstellung des 5,7-Dimethylindazols angegeben ist. Fp. des 5,7-Dibromindazols 196—197°.

2-Acetylderivat des 5,7-Dibromindazols.

a) 1 g 5,7-Dibromindazolsilber wurde in absolutem Äther aufgeschlämmt, mit der äquimolekularen Menge (0,3 g) Acetylchlorid versetzt, und 3 Stunden lang auf der Maschine geschüttelt. Von entstandenem Chlorsilber wurde abfiltriert und das Filtrat im trockenen Luftstrom eingeengt. Es schieden sich alsbald Kristalle aus, die aus Eisessig umkristallisiert, bei 156—157° schmolzen.

0,0776 g Sbst.: 6,0 ccm N (15°, 745 mm).

$C_9H_6ON_2Br_2$: Ber. N 8,8. Gef. N 8,8.

b) 0,75 g Dibromindazol wurden mit der 6fachen Menge Essigsäureanhydrid 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Erkalten schied sich der Acetylkörper aus. Er schmolz, 2 mal aus Eisessig umkristallisiert, bei 156—157°. Das Acetat ist identisch mit dem über das Silbersalz gewonnenen Derivat.

c) Statt mit Essigsäureanhydrid das Indazol auf dem Wasserbad zu erwärmen, wurde mit dem Anhydrid kurz aufgekocht. Das Acetat schmolz ebenfalls bei 156—157°. Es ist leicht löslich in Äther, schwer löslich in Alkohol. Außerdem löst es sich in heißer Salzsäure.

d) Nach der Pyridinmethode gelang die Acetylierung nicht, vielmehr wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

Das Acetat vom Fp. 156—157° wurde mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt; man erhielt das salzsaure Salz des 5,7-

1) A. 168, 187.

Dibromindazols. Das ätherische Filtrat hinterließ beim Vertreiben des Äthers keinen Rückstand.

Versuche zur Umlagerung des labilen Acetats in sein stabiles Isomeres.

1) Ließ man das Acetat bei gewöhnlichem Druck etwa 10 Minuten lang unter Rückfluß sieden, so trat Verharzung ein.

2) Das Acetat wurde im Vakuum etwa $^3/_4$ Stunden lang unter Rückfluß gekocht und anschließend destilliert. Das Destillat wurde in trockenem Äther gelöst und trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Es fiel ein Niederschlag von salzsaurem Indazol. Im Filtrat hinterblieb nach dem Verjagen des Äthers kein Rückstand. Entweder war keine Umlagerung oder aber Verseifung des Acetats eingetreten.

3) Unter einem Druck von 130—140 mm ließ man das Acetat ca. 20 Minuten lang sieden und destillierte dann ab. Das erstarrte Produkt schmolz nach dem Umkristallisieren bei 196—197°. Der Mischschmelzpunkt mit dem 5,7-Dibromindazol zeigte keine Depression. Die Acetylgruppe war bei dieser Behandlung also abgespalten worden.

2-Benzoat des 5,7-Dibromindazols.

a) 1 g Silbersalz wurde in trockenem Äther aufgeschlämmt und mit der äquimolekularen Menge Benzoylchorid 3 Stunden lang in der Maschine geschüttelt. Von enstandenem Chlorsilber wurde abfiltriert und das Filtrat im trockenen Luftstrom eingeengt. Es schieden sich bald nadelförmige Kristalle aus, die getrocknet bei 137—138° schmolzen. Aus Schwerbenzin umkristallisiert schmolz das Benzoat konstant bei 137—138°.

0,0292 g Sbst.: 2,0 ccm N (20°, 744 mm).
$C_{14}H_8ON_2Br_2$: Ber. N 7,4. Gef. N 7,6.

b) Mehrere Versuche das labile Benzoat nach der Pyridinmethode zu gewinnen, schlugen fehl. Es wurde jedesmal das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

c) Auch zwei Versuche, das Benzoat durch Kochen einer äquimolekularen Menge Dibromindazols und Benzoylchlorids zu erhalten, hatten keinen Erfolg; vielmehr erhielt man auch hier das Ausgangsmaterial zurück.

Versuche der Umlagerung des labilen Benzoats in in sein stabiles Isomeres.

1) Das Benzoat wurde im Schwefelsäurebad 5 Minuten lang über seinen Schmelzpunkt erhitzt, das erhaltene Produkt aus Schwerbenzin umkristallisiert. Schmelzpunkt 195°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Dibromindazol zeigte keine Depression. Die Benzoylgruppe war also in diesem Falle abgespalten worden.

2) Der Umlagerungsversuch wurde mit besonderer Vorsicht wiederholt, indem man das Cefäß gut abdichtete, um eine Verseifung durch Luftfeuchtigkeit und Schwefelsäuredämpfe zu vermeiden. Man erhitzte längere Zeit über den Schmelzpunkt. Auch diesmal fand eine Verseifung des Benzoats (Nachweis von Benzoësäure) statt. Umkristallisiert aus Schwerbenzin schmolz das erhaltene Produkt bei 195°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Dibromindazol zeigte keine Depression.

Reduktion des o-Nitrobenzaldehyds.

Die Reduktion geschah nach einer Vorschrift vom Bamberger und Demuth.[1]) Schmelzpunkt des o-Aminobenzaldehyds 39—40°.

Bromierung des o-Aminobenzaldehyds.

1 Mol o-Aminobenzaldehyd wurde in Wasser gelöst und 4 Mol in Wasser gelöstes Brom unter Rühren hinzugetropft. Es entstand ein gelber Niederschlag, der abfiltriert wurde. Der Schmelzpunkt des rohen Produktes lag bei etwa 90°. 2 mal aus Alkohol umkristallisiert schmolz der Körper konstant bei 135—136°.

Oximierung des Dibromaldehyds.

1 Mol Aldehyd wurde in Alkohol gelöst. Dazu gab man ein Gemisch einer konzentrierten wässrigen Lösung von 4—6 Mol NaOH und $1^1/_4$—$2^1/_2$ Mol Hydroxylamin-chlorhydrat. Auf dem Wasserbad wurde 1 Stunde lang stehen gelassen und daraufhin mit Wasser ausgespritzt. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag zwischen 170° und 180°. Das Oxim schmolz 2 mal aus Benzol umkristallisiert konstant bei 186°—187°. Lange, weiße Nadeln. Leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in Schwerbenzin und Alkali.

1) B. 34, 1320 (1901).

0,0855 g Sbst.: 7,1 ccm N (18°, 742 mm).
$C_7H_8ON_2Br_2$: Ber. N 9,5. Gef. N 9,3.

Acetylierung des Oxims.

1 Mol des Oxims wurde fein gepulvert mit 2—3 Mol Essigsäureanhydrid versetzt und die breiige Masse auf dem Wasserbad 2—3 Minuten erwärmt. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag bei 125—126°. 3 maliges Umkristallisieren aus Alkohol erhöhte den Fp. auf 129°. Unlöslich in Petroläther, leicht löslich in Schwerbenzin; schwer löslich in Natronlauge.

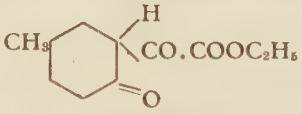
0,1218 g Sbst.: 9,2 ccm N (18°, 743 mm).
$C_9H_8O_2N_2Br_2$: Ber. N 8,3. Gef. N 8,5.

Ueber das Tetrahydroindazol und sein 5-Methylhomologes.

1-Methyl-cyclohexanon-(4).

Die Darstellung dieser Verbindung geschah nach den Angaben von Wittekindt[1]). Farbloses Öl, Siedepunkt 163—165°.

1-Methyl-cyclohexanon-4-oxalester-(3).

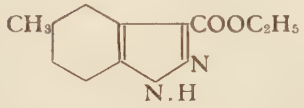


Die Kondensation des 1-Methyl-cyclohexanons-(4) mit Oxalester führte man in der von Koetz[2]) für das Cyclohexanon angegebenen Weise durch.

60 g p-Methyl-cyclohexanon wurden mit 88 g Oxalester (1 1/10 Mol) durch Natriumäthylat, das man aus 12,5 g Natrium (1 1/10 At. Gew.) und 160 ccm Alkohol hergestellt hatte, bei −10° kondensiert. Man ließ über Nacht stehen, goß in Wasser, schüttelte zur Entfernung noch vorhandenen Ausgangsmaterials 2mal mit Äther durch, und säuerte mit Schwefelsäure an. Der Ester wurde in Äther aufgenommen, getrocknet, der Äther abdestilliert und die letzten Reste durch Einleiten von trockener Luft entfernt. Der so gewonnene Ester stellte ein hellgelbes Öl dar.

1) Wittekindt, Diss. Marburg 1923.
2) A. 350, 210 (1906).

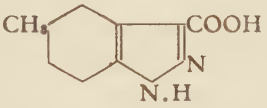
5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-äthylester.



Zu 50 g Oxalester in Alkohol, gab man die äquimolekulare Menge Hydrazinhydrat (12 g) tropfenweise hinzu und ließ bis zum Verschwinden der Enolreaktion stehen. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gegossen und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde zur Entfernung noch vorhandenen Ausgangsmaterials zunächst mit Soda, darauf mit Essigsäure geschüttelt und dann getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers ging der Ester bei 208—210° unter 14 mm Druck über. Das erstarrte Produkt wurde 2 mal aus Schwerbenzin umkristallisiert und schmolz bei 110—111°, Hexagonale Bipyramiden; leicht löslich in Alkohol, Äther und Aceton, schwer löslich in Benzin, unlöslich in Petroläther.

0,1234 g Sbst.: 15,4 ccm N (18°, 730 mm).
$C_{11}H_{16}O_2N_2$: Ber. N 13,5: Gef. N 13,8.

5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

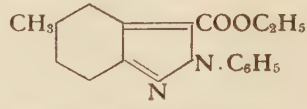


5 g obigen Esters wurden in Alkohol gelöst und mit überschüssiger alkoholischer Natronlauge durch 1-stündiges Kochen unter Rückfluß verseift. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und die gebildete Säure durch verdünnte Salzsäure ausgefällt. Aus Eisessig kristallisierte sie in flachen, durchsichtigen Plättchen, die bei 275° unter geringer Zersetzung schmolzen. Die Säure ist in Äther, Petroläther und Leichtbenzin unlöslich, schwer löslich in Alkohol, Aceton und Eisessig.

0,0574 g Sbst.: 7,9 cmm N (15°, 751 mm).
$C_9H_{12}O_2N_2$: Ber. N 15,6. Gef. N 15,9.

Einwirkung von Phenylhydrazin auf 1-Methyl-cyclohexanon-4-oxalester-(3).

und

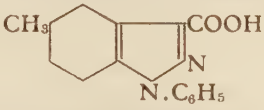


a) Einwirkung von essigsaurem Phenylhydrazin:

Eine Lösung von 10 g Ester in 50 ccm Alkohol versetzte man mit der berechneten Menge Phenylhydrazin (5,5 g) unter Zusatz von 1 ccm Eisessig. Nach einiger Zeit war das Ganze zu einem dünnen Kristallbrei erstarrt, der keine Enolreaktion mehr zeigte. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und erwiesen sich als einheitlich, wie durch nachfolgende Verseifung und Wiederveresterung festgestellt wurde. Sie schmolzen, aus Schwerbenzin umkristallisiert, bei 128—129° und bildeten lange, weiße, glänzende Nadeln. Leicht löslich in Äther, schwer löslich in Benzin vom Sp. 100—120°.

0,0834 g Sbst.: 7,2 ccm N (17°, 749 mm).
$C_{17}H_{20}O_2N_2$: Ber. 9,8. Gef. N 9,8.

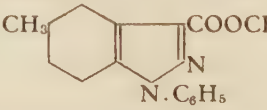
1-Phenyl-5-methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.



Die Verseifung des Esters geschah in der beim 5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-äthylester angegebenen Weise. Die Säure schmilzt, 3 mal aus Benzol umkristallisiert, konstant bei 196—198°. Sie bildet weiße, prismatische Kristalle, die in Äther und Petroläther unlöslich, in Schwerbenzin schwer löslich sind.

0,0947 g Sbst.: 9,1 ccm N (20°, 744 mm).
$C_{15}H_{16}O_2N_2$: Ber. N 10,9. Gef. N 10,7.

1-Phenyl-5-methyl-tetrahydroindazol-3-carbon-säure-methylester.

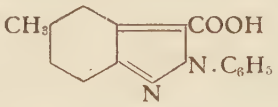


3 g der eben beschriebenen Säure wurden mit der 10fachen Menge 3%iger methylalkoholischer Salzsäure 3—4 Stunden lang

unter Rückfluß gekocht. Der größte Teil des Alkohols wurde abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Um festzustellen, ob noch unveresterte Säure vorhanden war, digerierte man das ausgeschiedene Produkt mit Sodalösung, filtrierte und säuerte die Flüssigkeit an. Da kein Niederschlag fiel, war keine freie Säure mehr vorhanden. Aus der vollkommenen Veresterung ergab sich also, daß in dem zuerst erhaltenen Äthylester vom Fp. 128—129° lediglich das 1-Phenylderivat vorlag. Der Methylester wurde aus Schwerbenzin umkristallisiert und schmolz bei 119—120°. Lange weiße Nadeln, die sich leicht in Alkohol, Äther und Benzol, schwer dagegen in Petroläther lösen.

0,1384 g Sbst.: 12,5 ccm N 20°, 744 mm).
$C_{16}H_{18}O_2N_2$: Ber. N 10,3. Gef. N 10,3.

2-Phenyl-5-methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.



Um festzustellen, ob bei dem Ansatz mit essigsaurem Phenylhydrazin sich auch das isomere 2-Phenylderivat gebildet hatte, wurde das Filtrat des Ansatzes einer näheren Untersuchung unterzogen. Die alkoholische Lösung wurde mit Natronlauge versetzt, 1 Stunde gekocht und der Ester dadurch verseift. Das ausgeschiedene Produkt versuchte man in der oben angegebenen Weise zu verestern. Nach dem Vertreiben des Methylalkohols wurde in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit verdünnter Ammoncarbonatlösung durchgeschüttelt. Salzsäure fällte hieraus eine Säure, die aus Benzol umkrisrallisiert bei 202—203° schmolz. Weiße Nadeln, die in Alkohol und Aceton leicht löslich, in Petroläther unlöslich sind. Mischschmelzpunkt mit der isomeren 1-Säure: 170°.

0,055 g Sbst.: 5,4 ccm N (20°, 744 mm).
$C_{15}H_{16}O_2N_2$: Ber. N 10,9. Gef. N 10,9.

Das Mengenverhältnis der in essigsaurer Lösung entstandenen Phenylderivate war: 80% 1-Derivat,
20% 2-Derivat.

b) Einwirkung von salzsaurem Phenylhydrazin:

1 Mol Methyl-cyclohexanon-oxalester in Alkohol wurde mit der äquimolekularen Menge einer wäßrigen Lösung von salzsaurem Phenylhydrazin in der Kälte versetzt. Nach kurzem Stehen schied sich ein starker Niederschlag ab, der sich als 1-Phenylderivat erwies. Beim Einengen des alkoholischen Filtrates fiel der Rest des 1-Isomeren aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus der alkoholischen Lösung durch Verseifung und Wiederveresterung, wie bereits oben angegeben, die isomere 2-Phenyl-3-carbonsäure isoliert.

Das Mengenverhältnis war in diesem Fall:

80% 1-Derivat,
20% 2-Derivat.

c) Einwirkung von Phenylhydrazin in sodaalkalischer Lösung:

1 Mol Methyl-cyclohexanon-oxalester wurde in der äquimolekularen Menge Soda gelöst, und mit der entsprechenden Menge alkoholischen Phenylhydrazins versetzt. Im Gegensatz zu den beiden früheren Ansätzen hatte sich nach 2-tägigem Stehen lediglich eine geringe Menge langer weißer Nadeln abgeschieden, die als 1-Phenyl-3-carbonsäure-äthylester identifiziert wurden. Beim Aufarbeiten des sodaalkalischen Filtrats wurde festgestellt, daß die gebildeten Ester der Indazolcarbonsäuren durch die alkalische Lösung verseift waren. Es lag ein Gemisch der beiden isomeren Carbonsäuren vor, die in der üblichen Weise durch Veresterung getrennt wurden.

Es ist weniger anzunehmen, daß die Verseifung des Estergemischs durch das 3-tägige Stehen in der sodaalkalischen Lösung bewirkt wurde, als vielmehr dadurch, daß nach dieser Zeit der Alkohol aus der Lösung abdestilliert wurde und die Wasserbadtemparatur die Verseifung herbeiführte.

1-Phenyl-5-methyl-tetrahydroindazol.

Um aus der 1-Phenyl-5-methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure die Carboxylgruppe zu entfernen, erhitzte man die Säure 1—2 Minuten unter Rückfluß bei gewöhnlichem Druck und destillierte daraufhin. Das übergegangene Öl erstarrte beim Impfen mit 1-Phenylderivat sofort zu langen, weißen Nadeln, die nach

2maligem Umkristallisieren aus Leichtbenzin bei 61—63° unter vorherigem Erweichen schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem von Wittekindt[1]) dargestellten 1-Phenylderivat zeigte keine Depression. Eine starke Depression beobachtete man dagegen, als man ein Gemisch des Körpers mit dem von Wittekindt erhaltenen 2-Phenylderivat zum Schmelzen brachte.

Einwirkung von Methylhydrazin auf 1-Methyl-cyclohexanon-4-oxalester-(3).

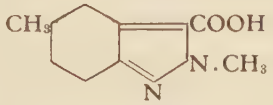
1. Einwirkung von essigsaurem Methylhydrazin.

Äquimolekulare Mengen essigsaures Methylhydrazin und Methyl-cyclohexanon-oxalester wurden in wäßrig-alkoholischer Lösung zur Reaktion gebracht. Nach dem Verschwinden der Enolreaktion verjagte man den größten Teil des Alkohols und filtrierte den ausgeschiedenen Ester ab. Nach dem Trocknen ging das Rohprodukt im Vakuum unter 13 mm Druck von 175 bis 205° über.

Trennung der isomeren Ester:

a) Verseifung des Estergemischs: Sie geschah in der beim Phenylderivat angegeben Weise. Man erhielt das Säuregemisch zunächst als zähflüssige Masse, die aber sehr bald erstarrte.

b) Veresterung des Säuregemischs: Sie wurde in der beim Phenylderivat angegebenen Weise durchgeführt. Beim Versetzen mit Sodalösung ging der ausgeschiedene Niederschlag bis auf einen geringen harzigen Rückstand, der abfiltriert wurde, in Lösung. Salzsäure fällte aus dem Filtrat die 2,5-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure:



die, 2 mal aus Benzol umkristallisiert, bei 195—195½° schmolz. Die Säure ist in Alkohol und Aceton leicht löslich, unlöslich in Petroläther, schwer löslich in Schwerbenzin und Benzol.

0,0645 g Sbst.: 8,2 ccm N (18°, 743 mm).

$C_{10}H_{14}O_2N_2$: Ber. N 14,4. Gef. N 14,3.

1) v. Auwers u. Wittekindt, A. 444, 210 (1925).

Bei dem Ansatz mit essigsaurem Methylhydrazin war also fast ausschließlich das 2-Derivat entstanden. Die Menge des 1-Isomeren war so gering, daß eine Identifizierung nicht möglich war.

2. Einwirkung von schwefelsaurem Methylhydrazin:

1 Mol Methyl-cyclohexanon-oxalester wurde in Alkohol gelöst und mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von Methylhydrazinsulfat ($1^1/_{10}$ Mol) bei 0^0 versetzt. Nach Beendigung der Enolreaktion wurde mit Sodalösung neutralisiert und das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen verdampfte man den Äther und verseifte das Rohprodukt — 6 g — in bekannter Weise. Das Säuregemisch war anfangs ölig, erstarrte jedoch sehr bald zu einer gelbbraunen Masse, die sofort weiter verarbeitet wurde.

Veresterung des Säuregemischs: 4 g der Säure wurden wie beim Phenylderivat beschrieben verestert, worauf man das ausgeschiedene Produkt mit Sodalösung digerierte. Aus dem sodaalkalischen Filtrat fällte Salzsäure eine geringe Menge nicht veresterter Säure. Der mehrere Male mit Sodalösung behandelte Ester kristallisierte aus Schwerbenzin in federartig angeordneten, wasserhellen Kristallen, die bei 114—115° schmolzen. Leicht löslich in Äther und Alkohol, unlöslich in Petroläther.

0,0591 g Sbst.: 7,1 ccm N (16°, 743 mm)
$C_{11}H_{16}O_2N_2$: Ber. N 13,4. Gef. N 13,6.

1,5-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Um diese Säure mit der isomeren 2-Säure vergleichen zu können, verseifte man 3 g vorstehenden Esters mit alkoholischer Natronlauge. Die gewonnene Säure bildete kurze durchsichtige Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 184—185° schmolzen. Leicht löslich in Alkohol und Aceton, schwer löslich in Schwerbenzin und Benzol, unlöslich in Petroläther. Der Mischschmelzpunkt mit der 2-Methylsäure zeigte eine starke Depression.

0,0950 g Sbst.: 12,0 ccm N (16°, 752 mm).
$C_{10}H_{14}O_2N_2$: Ber. 14,4. Gef. N 14,5.

Methylierung des 5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonesters mit Jodmethyl.

1 Mol Ester wurde in Natriumalkoholatlösung (1 Atom Natrium) mit $1^1/_2$ Mol Jodmethyl unter Quecksilberverschluß bis zur Beendigung der alkalischen Reaktion gekocht. Der Alkohol wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen wurde das Öl im Vakuum destilliert. Siedepunkt unscharf.

Verseifung des Estergemischs: Die Verseifung wurde in der bereits beim Phenylderivat geschilderten Weise mit alkoholischer Natronlauge bewirkt.

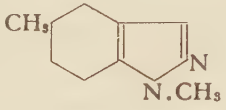
Veresterung des Säuregemischs: Das Säuregemisch (12,5 g) wurde mit 80 g 3%iger methylakoholischer Salzsäure verestert, der Methylalkohol abdestilliert, das Ganze mit Wasser versetzt und mit Äther durchgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung entfernte man die nicht veresterte Säure mittels Soda. Salzsäure fällte aus der Sodalösung die nicht veresterte 2-Säure, die aus Benzol umkristallisiert bei 195—195,5° schmolz. Der Mischschmelzpunkt mit der über das essigsaure Methylhydrazin gewonnenen Säure wies keine Depression auf.

Der in der ätherischen Lösung zurückbleibende Ester schmolz nach dem Abdunsten des Äthers bei 114—115°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Ester aus dem Ansatz mit Methylhydrazinsulfat lag bei derselben Temperatur.

Mengenverhältnis der beiden Isomeren:

50% 1-Derivat,
50% 2-Derivat.

1,5-Dimethyl-tetrahydroindazol.

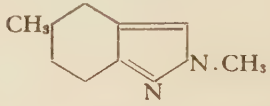


Die 1,5-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure wurde unter gewöhnlichem Druck kurze Zeit über ihren Schmelzpunkt erhitzt, worauf man das Zersetzungsprodukt abdestillierte. Das Öl ging bei 115—116° unter 12 mm Druck über und wurde in

ätherischer Lösung in sein Pikrat verwandelt. Gelbe, seidenglänzende Nadeln, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol konstant bei 154—155° schmolzen.

0,0879 g Sbst.: 14,6 ccm N (17°, 746 mm).
$C_9H_{14}N_2$.: Ber. N 18,7. Gef. N 18,8.

2,5-Dimethyl-tetrahydroindazol.



Die Abspaltung von Kohlendioxyd aus der entsprechenden Säure geschah wie vorstehend. Die Base wurde auch hier als Öl erhalten. (12 mm, 112°). Ihr Pikrat wurde 1 mal aus Alkohol umkristallisiert und schmolz bei 171—172°. Lange, hellgelbe, seidenglänzende Nadeln. Es erwies sich mit dem von Wittekindt gefundenen 2-Pikrat identisch.

Äthylderivate des 5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-äthylesters.

Die Äthylierung geschah ebenso wie die schon oben beschriebene Methylierung. Das gewonnene Öl ging unter 14 mm Druck zwischen 175° und 200° über. Danach liegt ein Gemisch der beiden isomeren Äthylderivate vor. Die Ausbeute betrug 80% der Theorie.

Verseifung des Estergemichs: Die Verseifung geschah in der beim Phenylderivat bereits beschriebenen Weise. Die freie Säure zeigte einen völlig unklaren Schmelzpunkt.

Veresterung des Säuregemichs: Die Veresterung geschah wie schon weiter vorn angegeben. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und die nicht veresterte Säure durch Schütteln mit Sodalösung entfernt. Salzsäure fällte aus der sodaalkalkischen Lösung eine weiße, flockige Säure, die 2 mal aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurde und dann bei 184—185° schmolz. Sie bildet derbe, durchsichtige Nadeln, die in Alkohol und Äther leicht löslich sind, schwer löslich dagegen in Schwerbenzin, unlöslich in Petroläther.

0,0533 g Sbst.: 6,45 ccm N (20°, 743 mm).
$C_{11}H_{16}O_2N_2$: Ber. N 13,5. Gef. N. 13.5.

Die ätherische Lösung, die von der 2-Säure durch Schütteln mit Sodalösung befreit war, wurde getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand bildete ein Öl, das nach dem Verreiben mit Petroläther zum Erstarren gebracht werden konnte. Der Ester wurde 2 mal aus Petroläther umkristallisiert und schmolz bei 44–45°. Er ist in Alkohol, Benzol und Aceton leicht löslich, schwer löslich in Schwerbenzin und Petroläther.

0,1343 g Sbst.: 14,5 ccm N (15°, 744 mm).
$C_{12}H_{18}O_2N_2$: Ber. N 12,6. Gef. N. 12,3.

Das Mengenverhältnis der entstandenen beiden Äthylderivate war: 50% 1-Derivat,
50% 2-Derivat.

1-Äthyl-5-methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Bei der in der üblichen Weise vorgenommenen Verseifung wurde aus dem Ester eine Säure erhalten, die 2 mal aus Schwerbenzin umkristallisiert, bei 147,5—149° schmolz. Sie bildet lange, helle Nadeln, die sich leicht in Äther und Alkohol lösen, in Petroläther dagegen unlöslich sind.

0,0469 g Sbst.: 5,8 ccm N (20°, 735 mm).
$C_{11}H_{16}O_2N_2$: Ber. N 13,5. Gef. N 13,6.

1-Äthyl-5-methyl-tetrahydroindazol.

Die entsprechende Säure wurde unter gewöhnlichem Druck kurze Zeit erhitzt und das Hydroindazol abdestilliert. Das übergegangene Öl bildete ein Pikrat vom Fp. 152—153°. Hellgelbe Nadeln, die aus Alkohol umkristallisiert wurden. Das Pikrat erwies sich identisch mit dem von Wittekindt irrtümlicherweise als 2-Äthyl-hydroindazol-pikrat bezeichneten Produkt.

2-Äthyl-5-methyl-tetrahydroindazol.

Die 2-Äthyl-3-carbonsäure wurde einer analogen Destillation unterworfen und lieferte ein Öl, dessen Pikrat aus Alkohol in langen gelben Nadeln kristallisierte, die bei 113—114° schmolzen. Dieses Pikrat erwies sich identisch mit dem von Wittekindt

irrtümlicherweise als 1-Derivat bezeichneten Äthyl-hydroindazol-pikrat.

Benzylderivate des 5-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-äthylesters.

Die Benzylierung geschah so, wie bei der Methylierung bereits beschrieben. Man gewann ein Öl, das unter 13 mm Druck von 230—260° überging. Der nicht konstante Siedepunkt ließ auf ein Gemisch der Benzylderivate schließen, die in analoger Weise durch Verseifung und rückwärtige Veresterung getrennt wurden.

Verseifung des Estergemischs: Das Estergemisch wurde mit alkoholischer Natronlauge verseift und das gewonnene Gemisch der beiden Säuren roh weiter verarbeitet.

Veresterung des Säuregemischs: Die Veresterung mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure nach früheren Angaben, lieferte ein festes Produkt, dem durch 3—4 maliges Digerieren mit Sodalösung die nicht veresterte 2-Säure entzogen wurde. Mit verdünnter Salzsäure fiel aus der sodaalkalischen Lösung eine Säure, die aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurde und konstant bei 186—187° schmolz. Haarfeine, weiße Nadeln, die in Alkohol, Äther und Aceton leicht, in Schwerbenzin oder Petroläther schwer löslich sind.

0,0636 g Sbst.: 5,7 ccm N (13°, 748 mm).
$C_{16}H_{18}O_2N_2$: Ber. N 10,4. Gef. N 10,6.

Der durch Digerieren mit Sodalösung von nicht veresterter Säure befreite Ester wurde 3 mal aus Schwerbenzin umkristalliert und schmolz bei 98—99°. Er bildet dünne, weiße Nadeln, die in Äther und Aceton leicht, in Schwerbenzin schwer und im Petroläther unlöslich sind.

0,0866 g Sbst.: 7,6 ccm N (13°, 748 mm).
$C_{17}H_{20}O_2N_2$: Ber. N 10,4. Gef. N 10,2.

Mengenverhältnis der beiden isomeren Benzylderivate:
60% 1-Derivat,
40% 2-Derivat.

1-Benzyl-5-methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Der vorstehende Ester wurde in der bekannten Weise mit alkoholischer Natronlauge verseift, die Säure aus Schwerbenzin umkristallisiert. Fächerartig angeordnete, dünne Nadeln vom Fp. 142,5—143,5°. Leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol, schwer löslich in Schwerbenzin.

0,0408 g Sbst.: 3,8 ccm N (18°, 746 mm).
$C_{16}H_{18}O_2N_2$: Ber. N 10,4. Gef. N 10,5.

1-Benzyl-5-methyl-tetrahydroindazol.

Die Carboxylgruppe wurde durch kurzes Erhitzen der Säure über ihren Schmelzpunkt eliminiert und die Base abdestilliert. Das gewonnene Öl ging unter 12 mm Druck bei 191—192° über und bildete eine zähe, hellgelbe Flüssigkeit. Man erhielt ein Pikrat, das sich aus Alkohol in kurzen, dicken Prismen abschied und bei 128—129° schmolz. Mit dem von Wittekindt gewonnenen Pikrat des 2-Benzylderivats ergab sich eine starke Depression.

0,0990 g Sbst.: 10,5 ccm N (11°, 752 mm).
$C_{15}H_{18}N_2$: Ber. N 12,4. Gef. N 12,1.

2-Benzyl-5-methyl-tetrahydroindazol.

Durch kurzes Erhitzen wie oben wurde aus der entsprechenden Säure die Carboxylgruppe abgespaltet und darauf das gewonnene Hydroindazol destilliert. Das ölige Destillat bildete in ätherischer Lösung ein Pikrat, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 115—116° schmolz. Nach dem Erkalten schmolz es beim Wiedererhitzen erst bei 135—136°.

Bei einem zweiten Ansatz wurde sofort das Pikrat vom Fp. 135—136° erhalten.

Der Mischschmelzpunkt der beiden Pikrate vom Fp. 115—116° und Fp. 135—136° zeigte keine Depression, desgleichen der Mischschmelzpunkt mit dem von Wittekindt dargestellten 2-Benzylpikrat vom Schmelzpunkt 132—133°.

Nachträgliche Beobachtungen über das einfache Tetrahydroindazol.

Benzylderivate des Tetrahydroindazol-3-carbonsäure-äthylesters.

Der einfache Ester

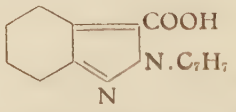
wurde in der oben für sein 5-Methylhomologes angegebenen Weise dargestellt. Fp. 90—91°. Tetraederförmige Kristalle, die sich leicht in Alkohol und Äther, schwer in Schwerbenzin lösen. Aus letzterem Medium wurde der Ester umkristallisiert.

0,2386 g Sbst.: 30 ccm N (16°, 744 mm).
$C_{10}H_{14}O_2N_2$: Ber. N 14,4. Gef. N 14,3.

Zur Benzylierung wurden 1 Mol des Esters und $1^1/_2$ Mol Benzylchlorid in Natriumalkoholatlösung (1 Atom Na) bis zur Beendignng der alkalischen Reaktion gekocht. Der Alkohol wurde dann abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und getrocknet.

Verseifung des Estergemischs: 30 g des Gemischs wurden mit Natronlauge in der schon früher beschriebenen Weise verseift, worauf man das rohe Säuregemisch weiter verarbeitete.

Veresterung des Säuregemischs: 21 g Säuregemisch kochte man mit 100 ccm 3%iger methylalkoholischer Salzsäure 5 Stunden lang unter Rückfluß, destillierte den Alkohol ab, versetzte mit Wasser und nahm in Äther auf. Der ätherischen Lösung entzog man die nicht veresterte Säure durch 4 maliges Ausschütteln mit verdünnter Sodalösung. Aus letzterer fällte Mineralsäure die 2-Benzyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure,



die aus Schwerbenzin umkristallisiert bei 186—187,5° schmolz. Lange weiße Nadeln, die sich in Alkohol leicht lösen, mäßig

dagegen in Benzol, und schwer löslich in Äther und Schwerbenzin sind.

0,0826 g Sbst.: 8,0 ccm N (12°, 744 mm).
$C_{15}H_{16}O_2N_2$: Ber. N 10,9. Gef. N 11,2

Der im Äther befindliche Methylester des 1-Benzylderivats

wurde nach dem Abdestillieren des Äthers aus Ligroin umkristallisiert und schmolz bei 69—70°. Warzenförmig angeordnete, dünne Nadeln. Leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol und Schwerbenzin; schwer löslich in Petroläther.

0,1635 g Sbst.: 15,2 ccm N (15°, 744 mm).
$C_{16}H_{18}O_2N_2$: Ber. N 10,4. Gef. N 10,6.

1-Benzyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Der vorstehende Ester wurde mit Natronlauge verseift, die Aufarbeitung geschah wie schon früher angegeben. Die Säure wurde aus Benzol umkristallisiert, Fp. 158—159°. Weißes Pulver, leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in Äther, Benzol und Schwerbenzin.

0,1812 g Sbst.: 17,6 ccm N (16°, 744 mm).
$C_{15}H_{16}O_2N_2$: Ber. N 10,9. Gef. N 11,1.

Mengenverhältnis der entstandenen 1- und 2-Benzylderivate
85% 1-Derivat,
15% 2-Derivat.

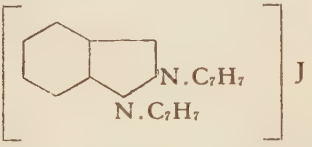
1-Benzyl-tetrahydroindazol.

Kohlendioxyd wurde aus der entsprechenden Säure durch kurzes Erhitzen unter Rückfluß abgespalten. Die Base wurde destilliert und bildete ein Pikrat vom Schmelzpunkt 130—131°. Mit dem Pikrat des 1-Benzyl-hydroindazols gemischt, das Buschmann hergestellt hatte (126—127°), ergab sich keine Schmelzpunktsdepression.

Indazoliumsalze.

a) des Tetrahydroindazols.

Gemisch der Benzylderivate des Tetrahydroindazols und Jodbenzyl:[1])



1 Mol des Gemischs der isomeren Benzylhydroindazole wurde mit der $1^1/_2$ fach molaren Menge Jodbenzyl im Rohr etwa 24 Stunden auf 100° erhitzt. Der Inhalt des Rohres erstarrte zu einer glasigen Masse, die unter Erwärmen in wenig absolutem Alkohol gelöst wurde. Das quartäre Salz fällte man mit absolutem Äther aus. Nach 2maligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol schmolz der Körper konstant bei 153°.

0,0962 g Sbst.: 2,2 ccm $^1/_{10}$ n $AgNO_3$-Lösung
$C_{21}H_{23}N_2J$: Ber. 29,5% J. Gef. 29,0% J.

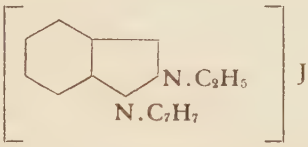
Spaltung des quartären Salzes: Bei der Destillation im Vakuum ging ein hellgelbes Öl über, das in sein Pikrat verwandelt wurde. Der Schmelzpunkt lag unscharf zwischen 112° und 115°. Umkristallisieren aus abs. Alkohol verbesserte den Fp. nicht. Man hatte also, wie bei den Methyl- und Äthylderivaten ein Gemisch der beiden Benzylhydroindazole bei der Spaltung des Salzes erhalten.

Gemisch der beiden Methylderivate und Äthylderivate mit Jodmethyl bezw. Jodäthyl.

Diese quartären Salze waren bereits von Buschmann[2]) dargestellt und gespalten. Bei der Spaltung beider erhielt er ein Gemisch der entsprechenden isomeren Alkylderivate. Bei der Wiederholung dieser Versuche konnte ich die Ergebnisse Buschmanns bestätigen.

1) Dieses quartäre Salz wurde von Frl. cand. chem. L. Koch dargestellt.
2) Buschmann, Diss. Marburg 1923.

1-Benzyl-tetrahydroindazol und Jodäthyl.



Man erhitzte 2,5 g des Hydroindazols mit 1,4 g Jodäthyl 10 Stunden lang im Bombenrohr auf 100°. Das entstandene feste Produkt wurde in abs. Alkohol aufgenommen und das quartäre Salz mit abs. Äther ausgefällt. Schmelzpunkt 125—127°.

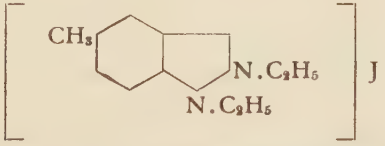
0,2490 g Sbst.: 6,7 ccm 1/10 n $AgNO_3$-Lösung.
$C_{16}H_{21}N_2J$: Ber. 34,5% J. Gef. 34,2% J.

Spaltung des quartären Salzes: Bei der Vakuumdestillation erhielt man ein Öl, dessen Pikrat nach 2 maligem Umkristallisieren aus Alkohol konstant bei 108—109° schmolz. Es bildet lange, hellgelbe Nadeln. Buschmann und Ottens hatten für das 2-Äthylpikrat den Schmelzpunkt 103° bezw. 103—104° gefunden. Der Mischschmelzpunkt mit meinem Pikrat lag bei 99—100°. Zur Richtigstellung des Schmelzpunktes des Pikrats wurde aus gereinigter, von isomerem 1-Derivat befreiter 2-Äthyl-3-carbonsäure des Tetrahydroindazols, die Ottens[1]) dargestellt hatte, Kohlendioxyd abgespalten und aus dem gewonnenen Hydroindazol das Pikrat gebildet. Fp. 108—109°. Keine Schmelzpunktsdepression mit dem von mir gewonnenen Pikrat.

Bei der Spaltung dieses quartären Salzes war also das 2-Äthyl-tetrahydroindazol entstanden.

b) des 5-Methyl-tetrahydoindazols.

Gemisch der Äthylderivate des 5-Methyl-tetrahydroindazols und Jodäthyl.



Ein Gemisch von 1- und 2-Äthylhydroindazol (1 Mol) wurde mit Jodäthyl (3 Mol) etwa 5 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt.

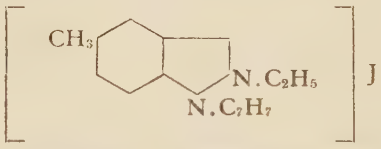
[1]) Privatmitteilung.

Das gebildete quartäre Salz wurde in abs. Alkohol gelöst und mit absolutem Äther ausgefällt. Schmelzpunkt 115—117°.

Spaltung des quartären Salzes: Das bei der Spaltung im Vakuum erhaltene Öl führte man in verdünnter ätherischer Lösung in sein Pikrat über. Das ausgeschiedene Pikrat schmolz, aus Alkohol umkristallisiert, konstant bei 154—155°. Die ätherische Lösung wurde weiter eingedunstet und es fiel ein Pikrat aus, das, ebenfalls aus Alkohol umkristallisiert, bei 111—112° schmolz. Mischschmelzpunkte mit den entsprechenden Pikraten der 1-und 2-Äthyl-hydroindazole zeigten keine Depression.

Die beiden Hydroindazole waren im Mengenverhältnis 1-Derivat: 2-Derivat = 3:1 entstanden.

2-Äthyl-hydroindazol und Jodbenzyl.

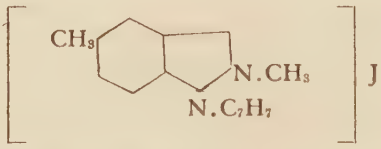


0,5 g des Hydroindazols (1 Mol) wurden mit 0,66 g Jodbenzyl (1 Mol) 6 Stunden lang in der Wasserbadkanone erhitzt. Aufarbeitung wie vorstehend. Schmelzpunkt des Indazoliumsalzes: 142—144°. (Wittekindt: 136—139°).

Spaltung des quartären Salzes: Bei der Vakuumdestillation erhielt man ein Öl, dessen Pikrat bei 112—114° schmolz. Der Mischmelzpunkt mit dem Pikrat des 2-Äthyl-hydroindazols zeigte keine Depression.

Bei der Zersetzung des quartären Salzes war also Jodbenzyl abgespalten worden und das 2-Äthyl-hydroindazol gebildet.

2-Methyl-hydroindazol und Benzyljodid.

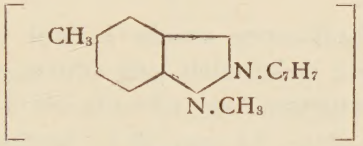


1 Mol des Indazols wurde mit 1 Mol Jodbenzyl etwa 3 Stunden lang im Rohr auf 100° erhitzt. Aufarbeitung wie oben angegeben. Der Schmelzpunkt des quartären Salzes lag bei 175—176°.

0,0652 g Sbst.: 1,75 ccm 1/10 n $AgNO_3$-Lösung
$C_{16}H_{21}N_2J$: Ber. 34,5% J. Gef. 34,1% J.

Spaltung des quartären Salzes; Die Spaltung im Vakuum lieferte ein Öl, dessen Pikrat bei 170—171° schmolz, und durch seinen Mischschmelzpunkt als das 2-Methyl-hydroindazol-pikrat identifiziert wurde.

1-Methyl-hydroindazol und Benzyljodid.



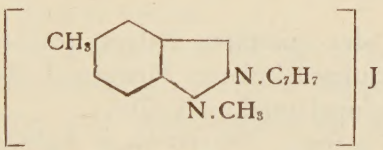
Äquimolekulare Mengen des Hydroindazols und Benzyljodid wurden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Das entstandene Produkt wurde in Wasser gelöst, das Ganze ausgeäthert und die wässrige Lösung eingedunstet. Das hinterbleibende Öl erstarrte beim Verreiben mit Äther. 2 mal aus abs. Alkohol umkristallisiert, schmolz das quartäre Salz bei 140—141°.

0,0855 g Sbst.: 2,4 ccm 1/10 n $AgNO_3$-Lösung
$C_{16}H_{21}N_2J$: Ber. 34,5% J. Gef. 34,4% J.

Spaltung des quartären Salzes: Die Spaltung im Vakuum ergab ein Öl, dessen Pikrat bei 144—155° schmolz. Der Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat des 1-Methyl-hydroindazols zeigte keine Depression.

Eine Wanderung der Methylgruppe, wie Wittekindt sie gefunden hatte, war nicht eingetreten.

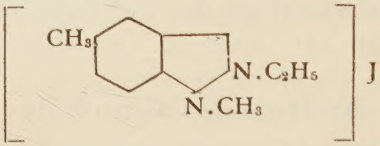
2-Benzyl-hydroindazol und Jodmethyl.



1 Mol des Hydroindazols wurde mit knapp 1 Mol Jodmethyl etwa 5 Stunden lang im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Das entstandene quartäre Salz wurde in abs. Alkohol gelöst und mit abs. Äther ausgefällt. Sein Schmelzpunkt lag bei 140—141°.

Es war identisch mit dem aus 1-Methyl-hydroindazol und Jodbenzyl gewonnenen Indazoliumsalz.

1-Methyl-hydroindazol und Jodäthyl.

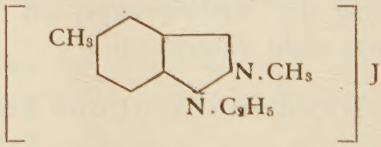


In der Wasserbadkanone wurde 1 Mol Hydroindazol mit 1 Mol Jodäthyl etwa 6 Stunden lang erhitzt. Aufarbeitung wie vorstehend. Das quartäre Salz schmolz bei 85—89°.

0,1073 g Sbst.: 3,5 ccm 1/10 n $AgNO_3$-Lösung.
$C_{11}H_{19}N_2J$: Ber. 41,5% J. Gef. 41,5% J.

Spaltung des quartären Salzes: Bei der Zersetzung im Vakuum entstand ein Öl, dessen Pikrat bei 106—108° schmolz. Umkristallisieren änderte den Fp. nicht. Der Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat des 2-Äthyl-hydroindazols, das bei 113—114° schmilzt zeigte keine Depression. Daß der Schmelzpunkt 106—108° nicht verbessert werden konnte, lag vielleicht daran, daß neben dem 2-Äthyl-hydroindazol bei der Spaltung ein wenig 1-Methyl-hydroindazol entstanden ist und beide Pikrate nicht einwandfrei getrennt werden konnten.

2-Methyl-hydroindazol und Jodäthyl.



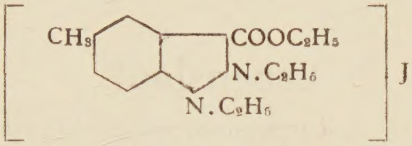
Die Darstellung des quartären Salzes geschah wie vorstehend angegeben aus äquimolekularen Mengen 2-Methyl-hydroindazol und Jodaethyl Schmelzpunkt 68—70°.

0,1840 g Sbst.: 5,95 ccm 1/10 n $AgNO_3$-Lösung.
$C_{11}H_{19}N_2J$: Ber. 41,5% J. Gef. 41,0% J.

Spaltung des quartären Salzes; Die Destillation im Vakuum ergab ein Öl, dessen Pikrat nach 1 maligem Umkristallisieren aus Alkohol konstant bei 152—153° schmolz. Der Misch-

schmelzpunkt mit dem Pikrat des 1-Äthyl-hydroindazols zeigte keine Depression.

Gemisch der N-Äthylderivate des 5-Methyl-tetra-hydroindazol-3-carbonesters und Jodäthyl.



3,2 g Ester und 3 g Jodäthyl wurden im Bombenrohr 2 Tage lang auf 100° erhitzt. Der Rohrinhalt blieb flüssig. Beim Versuch die Flüssigkeit in Wasser aufzunehmen, löste sich fast nichts, ein Zeichen, daß quartäres Salz nur in Spuren entstanden war. Von der Aufarbeitung sah man daher ab.

Vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität Marburg im Mai 1925 begonnen und im März 1927 abgeschlossen.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. K. v. Auwers,

unter dessen Leitung die Arbeit entstand, sage ich für die stets bereite Unterstützung und Anteilnahme meinen aufrichtigsten Dank.

Ebenso sei meinen sämtlichen akademischen Lehrern an dieser Stelle gedankt für die vielseitige Anregung, die ich durch ihren Unterricht in den verschiedensten Wissenszweigen erfahren habe.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Konrad Friedrich Albert Ernecke, am 10. Mai 1902 in Kassel als Sohn des Architekten August F. Ernecke und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Appell. Ich besitze die preußische Staatsangehörigkeit. Von Ostern 1908 bis Ostern 1911 besuchte ich die Privat-Vorschule und anschließend das Realgymnasium I zu Kassel, das ich Ostern 1921 mit dem Zeugnis der Reife unter Befreiung von der mündlichen Prüfung verließ.

Ich widmete mich dem Studium der Chemie in Marburg und bestand dort im Mai 1923 das erste, im Mai 1925 das zweite Verbandsexamen. Die anschließende Zeit bis zum März 1927 war meiner Doktorarbeit gewidmet.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren:

v. Auwers, Strecker, Thiel, Weigel, Schaefer, Neumann, Krollpfeiffer, Ziegler.

Ihnen allen danke ich an dieser Stelle herzlichst.